

**ANNEX 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. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

5 mg kapsuli ibsin  
Kull kapsula iebsa fiha 5 mg ta' temozolomide.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:  
Kull kapsula iebsa fiha 132.8 mg anhydrous lactose.

20 mg kapsuli ibsin  
Kull kapsula iebsa fiha 20 mg ta' temozolomide.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:  
Kull kapsula iebsa fiha 182.2 mg anhydrous lactose.

100 mg kapsuli ibsin  
Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' temozolomide.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:  
Kull kapsula iebsa fiha 175.7 mg anhydrous lactose.

140 mg kapsuli ibsin  
Kull kapsula iebsa fiha 140 mg ta' temozolomide.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:  
Kull kapsula iebsa fiha 246 mg anhydrous lactose.

180 mg kapsuli ibsin  
Kull kapsula iebsa fiha 180 mg ta' temozolomide.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:  
Kull kapsula iebsa fiha 316.3 mg anhydrous lactose.

250 mg kapsuli ibsin  
Kull kapsula iebsa fiha 250 mg ta' temozolomide.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:  
Kull kapsula iebsa fiha 154.3 mg anhydrous lactose.

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

## 3. GHAMLA 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 orangjo, 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. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Temodal huwa indikat għall-kura ta':

- pazjenti adulti bi glioblastoma multiforme li tkun għadha kemm giet iddijanostikata 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 tobbja 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 iddijanostikati bi glioblastoma multiforme*

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

### Faži meta jinghataw flimkien

TMZ jinghata mill-halq b' doża ta' 75 mg/m<sup>2</sup> kuljum għal 42 jum flimkien ma' radjuterapija fokali (60 Gy mogħtija fi 30 frazzjoni). Mhux irrakkomandat li jitnaqqsu d-doži, 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 jinghataw flimkien (sa 49 jum) jekk jintlaħqu l-kundizzjonijiet kollha li ġejjin:

- għadd assolut tan-newtrofili (ANC)  $\geq 1.5 \times 10^9/l$
- għadd tat-tromboċiti  $\geq 100 \times 10^9/l$
- tossiċità mhux ematoloġika ta' kriterju komuni tat-tossiċità (CTC) ta'  $\leq$  Grad 1 (ħlief għal alopeċja, tqalligh u rimettar).

Waqf il-kura, l-għadd komplet tad-demem għandu jinkiseb kull ġimgħa. L-għoti ta' TMZ għandu jitwaqqaf għal xi żmien jew għal kollox waqt il-faži meta jkunu qed jinghataw flimkien skont il-kriterji ta' tossiċità ematoloġika u mhux ematoloġika kif jidher f' Tabella 1.

<i>Tabella 1. It-twaqqif momentanju jew definit tad-doži ta' TMZ meta jkunu qed jinghataw flimkien ir-radjuterapija u TMZ</i>		
Tossiċità	Twaqqif momentanju ta' TMZ <sup>a</sup>	Twaqqif definit ta' TMZ
Għadd assolut tan-newtrofili	$\geq 0.5$ u $< 1.5 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Għadd tat-tromboċiti	$\geq 10$ u $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC (ħlief għal alopeċja, tqalligh, rimettar)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 u 4

a: Il-kura b' TMZ mogħti b' mod konkomitanti tista' titkompla meta jintlaħqu dawn il-kundizzjonijiet kollha li ġejjin: għadd assolut tan-newtrofili  $\geq 1.5 \times 10^9/l$ ; għadd tat-tromboċiti  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC  $\leq$  Grad 1 (ħlief għal alopeċja, tqalligh, rimettar).

### Faži ta' Monoterapija

Erba' ġimgħat wara li ntemmet il-faži konkomitanti ta' TMZ + RT, TMZ ikompli jinghata sa 6 ċikli ta' kura b' monoterapija. Id-doża f' Ċiklu 1 (monoterapija) hija 150 mg/m<sup>2</sup> darba kuljum għal 5 ijiem segwiti minn 23 jum mingħajr kura. Fil-bidu ta' Ċiklu 2, id-doża tiżdied għal 200 mg/m<sup>2</sup> jekk it-tossiċità mhux ematoloġika CTC għal Ċiklu 1 huwa Grad  $\leq 2$  (ħlief għal alopeċja, tqalligh u rimettar), jekk l-għadd assolut tan-newtrofili (ANC) jkun  $\geq 1.5 \times 10^9/l$ , u l-għadd tat-tromboċiti jkun  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Jekk id-doża ma tkunx giet miżjuda ma' Ċiklu 2, m'għandux ikun hemm zieda fid-doża fiċ-ċikli ta' wara. Ladarba d-doża tkun giet miżjuda, tinzamm għal 200 mg/m<sup>2</sup> kuljum fl-ewwel 5 ijiem ta' kull ċiklu li jkun imiss ħlief jekk isseħħ tossiċità. It-tnaqqis u t-twaqqif tad-doži waqt il-faži ta' monoterapija għandhom isiru skond f' Tabelli 2 u 3.

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

<i>Tabella 2. Il-livelli tad-doża ta' TMZ għall-kura bhala monoterapija</i>		
Livell tad-doża	Doża ta' TMZ (mg/m <sup>2</sup> /jum)	Kummenti
-1	100	Tnaqqis għal tossiċità li kienet seħħet qabel
0	150	Doża waqt Ċiklu 1
1	200	Doži waqt Ċikli 2-6 jekk ma jkunx hemm tossiċità

<i>Tabella 3. Tnaqqis jew twaqqif tad-doża ta' Temodal waqt kura b' monoterapija</i>
--

Tossicità	Naqqas TMZ b'livell ta' doża 1 <sup>a</sup>	Waqqaf TMZ
Għadd assolut tan-newtrofili	< 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l	Ara n-nota b ta' taħt
Għadd tat-tromboċiti	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Ara n-nota b ta' taħt
Tossicità mhux ematoloġika ta' CTC (ħlief għal alopeċja, tqalligh, rimettar)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 <sup>b</sup>

a: Livelli tad-doża ta' TMZ huma elenkati f'Tabella 2.

b: TMZ għandu jitwaqqaf jekk:

- Livell tad-doża -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) jibqa jirriżulta f'tossicità inaċċettabbli
- L-istess tossicità mhux ematoloġika ta' Grad 3 (ħlief għal alopeċja, tqalligh, rimettar) terġa tigrì 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 jittiehed mill-ħalq f'doża ta' 200 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> darba kuljum, li tkun miżjuda fit-tieni ċiklu għal 200 mg/m<sup>2</sup> kuljum, għal 5 ijiem jekk ma jkunx hemm tossicità ematoloġika (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

*Popolazzjoni pedjatrika*

F'pazjenti ta' 3 snin jew akbar, TMZ jintuża biss f'każ ta' glijoma malinna rikorrenti 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 newtopenija u trombocitopenija (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Temodal kapsuli ibsin għandhom jittiehdu meta wiehed ikun sajjem.

Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ ma' tazza ilma u m'għandhomx jifthuhom 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 wiehed 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 pnemmonja kkawzata minn *Pneumocystis jirovecii*) u attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjonijiet (bħal HBV, CMV) waqt il-kura b' TMZ (ara sezzjoni 4.8).

##### Meningoencefalite herpetika

F'każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienet osservata meningoencefalite herpetika (inklużi każijiet fatali) f'pazjenti li kienu qed jingħataw TMZ f'kombinazzjoni ma' radjuterapija, inklużi każijiet ta' għoti konkomitanti ta' steroidi.

##### Pnemmonja 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 jkun qegħdin jirċievu TMZ flimkien ma' RT għall-kors ta' 42 jum (b'massimu ta' 49 jum), irrISPETTIVAMENT mill-għadd tal-limfociti. Jekk isseħħ limfopenija, huma għandhom jibqgħu għaddejnin bil-profilassi sakemm jirkupraw mil-limfopenija għal grad  $\leq 1$ .

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 steroidi, għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib għall-PCP, ikun xi jkun il-kors. Każijiet ta' insuffiċjenza respiratorja fatali kienu rrapportati f' pazjenti li jużaw TMZ, speċjalment flimkien ma' dexamethasone jew steroidi oħrajn.

##### HBV

Kienet irrappurtata epatite minhabba 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 mmanigġjati 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 ċekkjati 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-tqalligh

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

Terapija kontra t-tqalligh tista' tingħata qabel jew wara li jingħata TMZ.

### Pazjenti adulti bi glioblastoma multiforme li tkun għadha kif ġiet iddijanostikata

Kura biex tilqa' għat-tqalligh hija rrakkomandata qabel l-ewwel doża tal-faži konkomitanti u hija rrakkomandata ħafna waqt il-faži b'monoterapja.

### 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-tqalligh.

### 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, jikkumplikaw l-valutazzjoni. Qabel id-dożagġ, dawn il-parametri tal-laboratorji li ġejjin iridu jintlaħqu: ANC  $\geq 1.5 \times 10^9/l$  u għadd tal-plejtlets  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Għadd komplet tad-demem 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  $>1.5 \times 10^9/l$  u l-għadd tal-plejtlets ikun  $>100 \times 10^9/l$ . Jekk l-ANC jaqa' għal  $< 1.0 \times 10^9/l$  jew l-għadd tal-plejtlets ikun  $< 50 \times 10^9/l$  waqt xi ċiklu, iċ-ċiklu li jmiss għandu jitnaqqas b'livell wiehed ta' doża (ara sezzjoni 4.2). Il-livelli tad-doża jinkludu 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, u 200 mg/m<sup>2</sup>. L-inqas doża rikkmandata hija ta' 100 mg/m<sup>2</sup>.

### 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 friskju akbar li jkollhom newtrogenija 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-ttrattament.

### Pazjenti rġiel

Irgiel 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-ttrattament (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- $C_{max}$  u fi tnaqqis ta' 9 % fl-erja taħt il-kurva (AUC).

Billi ma jistax ikun eskluż li t-tibdil f' $C_{max}$  huwa klinikament sinifikanti, TMZ għandu jittiehed 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'  $H_2$ , 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-metabolizmu jew l-eliminazzjoni ta' prodotti mediċinali oħra. Madankollu, billi TMZ ma jgħaddix minn metabolizmu tal-fwied u ma tantx jeħel mal-proteini tad-demem, 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 treddigh

##### Tqala

M'hemmx dejta dwar nisa tqal. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku fuq firien u fniek li kienu qed jirċievu 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ, intwerew teratoġeniċità u/jew effett tossiku fuq il-fetu (ara sezzjoni 5.3).

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

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk TMZ jgħix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem; għalhekk, it-treddigh 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-aħhar doża, u biex jieħdu parir dwar il-krijokonservazzjoni ta' l-isperma qabel il-kura minħabba l-possibilità ta' infertilità irreversibbli minħabba t-terapija b'TMZ.



#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

TMZ għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni minhabba għeja kbira u nġhas (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, uġiġh ta' ras, għeja, konvulżjonijiet, u raxx. Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi ġew rrapportati b'mod komuni; il-frekwenza ta' sejbiet tal-laboratorju ta' Grad 3-4 hija pprezentata wara Tabella 4.

Għall-pazjenti bi glijoma rikurrenti jew progressiva, nawsja, (43 %) u rimettar (36 %) generalment 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-inciċenza ta' nawsja u rimettar severi kienet ta' 4 %.

##### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi osservati fi studji kliniċi u rrapportati 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 ( $\geq 1/10$ ); Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); Mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); Rari ( $\geq 1/10,000$  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 mnizzla skont kemm huma serji, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

<i>Tabella 4. Reazzjonijiet avversis f'pazjenti ttrattati b'temozolomide</i>	
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Komuni:	Infezzjonijiet, herpes zoster, faringite <sup>a</sup> , kandidjaži fil-ħalq
Mhux komuni:	Infezzjoni opportunistika (inkluża PCP), sepsis <sup>†</sup> , meningoencefalite erpetika <sup>†</sup> , infezzjoni b'CMV, attivazzjoni mill-ġdid ta' CMV, virus tal-epatite B <sup>†</sup> , herpes simplex, attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjoni, infezzjoni f'ferita, gastroenterite <sup>b</sup>
<b>Neplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati</b>	
Mhux komuni:	Sindrome mijelodisplastiku (MDS - <i>myelodysplastic syndrome</i> ), tumuri malinni sekondarji, inkluża lewkimja mijelojd
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
Komuni:	Newtropsenja bid-deni, newtropsenja, trombocitopenija, limfopenija, lewkopenija, anemija
Mhux komuni:	Panċitopenija li tiehu fit-tul, anemija aplastika <sup>†</sup> , panċitopenija, petekje
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
Komuni:	Reazzjoni allergika
Mhux komuni:	Anafilassi
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>	

<i>Tabella 4. Reazzjonijiet avvesris f'pazjenti ttrattati b'temozolomide</i>	
Komuni:	Cushingoid <sup>c</sup>
Mhux komuni:	Dijabete insipidus
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni ħafna:	Anoreksja
Komuni:	Iperglicemija
Mhux komuni:	Ipokalimja, zieda fl-alkaline phosphatase
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
Komuni:	Aġitazzjoni, amnesija, depressjoni, ansjetà, konfużjoni, insomnja
Mhux komuni:	Disturb fl-imġiba, burdata tinbidel malajr, alluċinazzjoni, apatija
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Komuni ħafna:	Konvulżjonijiet, emiparesi, afasja/disfasja, uġiġħ ta' ras
Komuni:	Atassja, bilanċ indebolit, konjizzjoni indebolita, koncentrazzjoni indebolita, koxjenza mnaqqsa, sturdament, ipoestesija, memorja indebolita, disturb newroloġiku, newropatija <sup>d</sup> , parestesija, ħedla ta' nġhas. disturb fit-taħdit, taħsir tat-togħma, roġħda
Mhux komuni:	Status epilepticus, emipleġja, disturb ekstrapiramidali, parożmija, mixja mhux normali, iperestesija, disturb fis-sensi, koordinazzjoni mhux normali
<b>Disturbi fl-ġhajnejn</b>	
Komuni:	Emijanopja, vista mċajpra, disturb fil-vista <sup>e</sup> , difett fil-kamp viżiv, diplopja, uġiġħ fl-ġhajn
Mhux komuni:	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, ġhajnejn xotti
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	
Komuni:	Truxija <sup>f</sup> , vertiġini, tinnitus, uġiġħ fil-widna <sup>g</sup>
Mhux komuni:	Indeboliment fis-smiġħ, iperakużi, otite medja
<b>Disturbi fil-qalb</b>	
Mhux komuni:	Palpitazzjoni
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Komuni:	Emorraġija, emboliżmu fil-pulmun, trombozi fil-vini tal-fond, pressjoni għolja
Mhux komuni:	Emorraġija ċerebrali, fwawar, fwawar ta' shana
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	
Komuni:	Pulmonite, qtuġħ ta' nifs, sinożite, bronkite, soġħla, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs
Mhux komuni:	Insuffiċjenza respiratorja <sup>†</sup> , pulmonite tal-interstizzju/pulmonite, fibrozi fil-pulmun, kongestjoni fl-immieħer
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
Komuni ħafna:	Dijarea, stitikezza, nawsja, rimettar
Komuni:	Stomatite, uġiġħ fl-addome <sup>h</sup> , dispepsja, disfagġa
Mhux komuni:	Distenzjoni tal-addome, inkontinenza tal-ippurgar, disturb gastrointestinali, murliti, ħalq xott
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	

<i>Tabella 4. Reazzjonijiet avvesris f'pazjenti ttrattati b'temozolomide</i>	
Mhux komuni:	Insuffiċjenza tal-fwied <sup>†</sup> , hsara fil-fwied, epatite, kolestasi, iperbilirubinimja
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
Komuni ħafna:	Raxx, alopeċja
Komuni:	Eritema, ġilda xotta, ħakk
Mhux komuni:	Nekrolisi tossika tal-epidermide, sindrome ta' Stevens-Johnson, angjoedima, eritema multiforme, eritroderma, il-ġilda taqa' qxur qxur, reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għad-dawl, urtikarja, eksantema, dermatite, žieda fil-ħruġ tal-għaraq, pigmentazzjoni mhux normali
Mhux magħrufa:	Reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> )
<b>Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
Komuni:	Mijopatija, dgħufija fil-muskoli, artralġja, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ muskuloskeletriku, mijalġja
<b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b>	
Komuni:	Žieda fil-frekwenza tal-awrina, inkontinenza tal-awrina
Mhux komuni:	Disurja
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>	
Mhux komuni:	Emorraġija mill-vaġina, menorraġja, amenorrea, vaġinite, uġiġħ fis-sider, impotenza
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>	
Komuni ħafna:	Għeja
Komuni:	Deni, sintomi bħal tal-influwenza, astenja, telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard, uġiġħ, edima, edima periferali <sup>i</sup>
Mhux komuni:	Aggravar tal-kondizzjoni, roġħda esagerata flimkien ma' deni u tkexkix ta' bard, edima fil-wiċċ, bidla fil-kulur fl-ilsien, għatx, disturb fis-snien
<b>Investigazzjonijiet</b>	
Komuni:	Žieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied <sup>j</sup> , tnaqqis fil-piż, žieda fil-piż
Mhux komuni:	Žieda ta' gamma-glutamyltransferase
<b>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	
Komuni:	Korriment ikkawżat minn radjazzjoni <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Tinkludi farniġite, farinġite tal-immieher u l-faringi, farinġite kkawżata minn Streptokokki

<sup>b</sup> Tinkludi gastroenterite, gastroenterite kkawżata minn virus

<sup>c</sup> Jinkludi cushingoid, sindrome ta' Cushing

<sup>d</sup> Tinkludi newropatija, newropatija periferali, polinewropatija, newropatija periferali tas-sensi, newropatija periferali motorja

<sup>e</sup> Jinkludi indeboliment fil-vista, disturb fl-għajnejn

<sup>f</sup> Tinkludi truxija, truxija bilaterali, truxija newrosensorja, truxija unilaterali

<sup>g</sup> Jinkludi uġiġħ fil-widna, skumdità fil-widna

<sup>h</sup> Jinkludi uġiġħ fl-addome, uġiġħ fil-parti t' isfel tal-addome, uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome, skumdità fl-addome

<sup>i</sup> Tinkludi edima periferali, nefha periferali

<sup>j</sup> Tinkludi žieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, žieda fl-alanine aminotransferase, žieda fl-aspartate aminotransferase, žieda fl-enzimi tal-fwied

<sup>k</sup> Jinkludi korriment ikkawżat minn radjazzjoni, korriment fil-ġilda kkawżat minn radjazzjoni

<sup>†</sup> Inkluzi każijiet b'riżultat fatali

## Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif giet iddijanostikata

### *Riżultati tal-laboratorju*

Kienet osservata majelosuppressjoni (newtropsenja 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 newtropseniċi, fi 8% tal-pazjenti. Anormalitajiet ta' Grad 3 jew ta' Grad 4 fit-tromboċiti, inklużi effetti tromboċitopeniċi, deheru f' 14 % tal-pazjenti li ngħataw TMZ.

## Glijoma malinna rekurrenti jew progressiva

### *Riżultati tal-laboratorju*

Tromboċitopenija u newtropsenja 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 mgħaġġel, normalment fi żmien 1-2 ġimgħat. Ma kienx hemm sinjali ta' majelosuppressjoni kumulattiva. It-tromboċitopenija żżid ir-riskju ta' emorraġija, u meta jkun hemm newtropsenja jew lewkopenija jkun hemm riskju akbar ta' infezzjoni.

### *Sess*

F'analizi 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 oġġla ta' newtropsenja ta' Grad 4 ( $ANC < 0.5 \times 10^9/l$ ), 12 % vs 5 %, u tromboċitopenija ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % vs 3 % fin-nisa vs l-irġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija. F'set ta' dejta għal glijoma b'400 individwu, newtropsenja 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 giet iddijanostikata, newtropsenja 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 gietx stabbilita.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Doži ta' 500, 750, 1,000, u 1,250 mg/m<sup>2</sup> (doża totali kull ċiklu matul 5 ijiem) ġew evalwati klinikament f'pazjenti. Kien hemm limitazzjoni tad-doża minħabba tossiċità ematoloġika li kienet irrapportata ma' kwalunkwe doża iżda hu mistenni li tkun aktar serja b' doži aktar qawwija. Doża eċċessiva ta' 10,000 mg (doża totali f' ċiklu wiehed, matul 5 ijiem) ittieħdet minn pazjent u reazzjonijiet avversi rappurtati 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 rrapportati li jinkludu soppresjoni tal-mudullun, b'infazzjoni jew minghajr infazzjoni, 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-ċitotossicità ta' monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC) hija primarjament minħabba l-alkylation f'pożizzjoni O<sup>6</sup> ta' guanine, b'*alkylation* addizzjonali li sseħħ ukoll f'pożizzjoni N<sup>7</sup>. 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 giet iddijanostikata*

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 irċievew flimkien TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) f' Jiem 1 – 5 ta' kull ciklu ta' 28 jum sa 6 cikli, 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 bhala 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 oġġla 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 giet iddijanostikata wasslet għal titjib fis-sopravivenza ġenerali (OS) b' mod statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' RT biss (Figura 1).

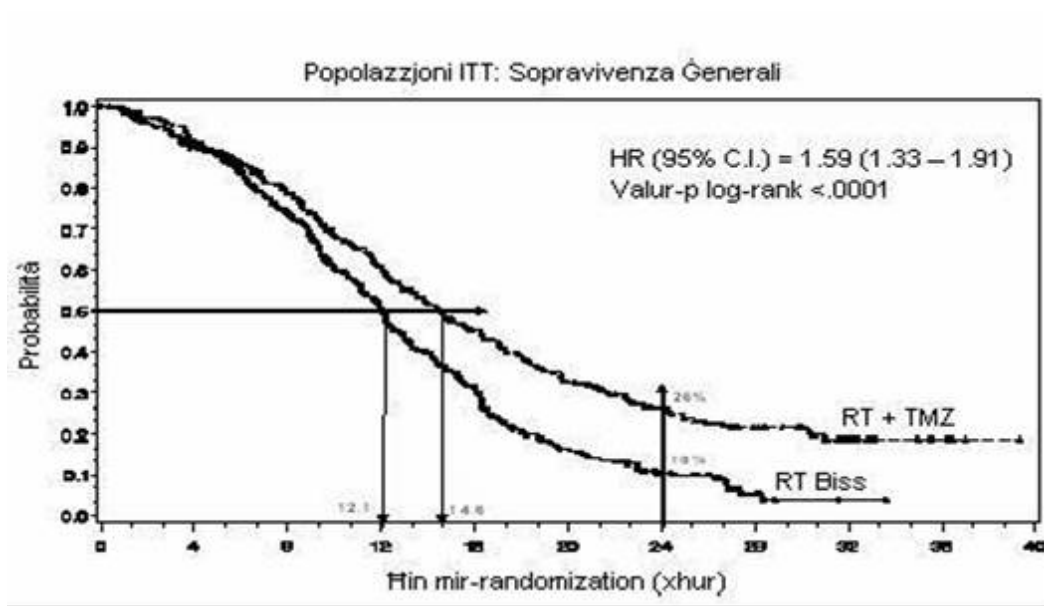


Figura 1 Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza ġenerali (popolazzjoni intent-to-treat)

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 jidher 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]  $\geq 70$ ), 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 rċewew il-kemoterapija qabel), u l-oħra kienet prova randomized kontrollata b'mod attiv ta' TMZ vs procarbazine f'total ta' 225 pazjent (67 % kienu rċewew 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-aġħar. 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 ogġettiv (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 hajjin kien oġġa b'mod sinifikanti fil-fergħa ta' TMZ (60 %) meta mqabbel mal-fergħa ta' procarbazine (44 %) (chi-square  $p = 0.019$ ). F'pazjenti li nghataw il-kemoterapija qabel, il-benefiċċju kien indikat f'dawk b'KPS ta'  $\geq 80$ .

Tagħrif dwar iż-żmien meta l-istat newroloġiku mar għall-aġħar iffavorixxa TMZ fuq procarbazine, kif għamel it-tagħrif dwar iż-żmien meta l-istatus ta' prestazzjoni mar għall-aġħar (tnaqis 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 eligibbli għall-istologija, ir-riżultati tal-effikaċja kienu simili. Li jintlaħaq rispons oġġettiv radjologiku jew li l-istat mingħajr progressjoni jinżamm, kien assoċjat hafna ma' kemm inżammet jew tjebet 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 fiżjologika 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-ċitotossicità ta' MTIC huwa maħsub li ġejja primarjament mill-alkylation ta' DNA l-aktar fil-pożizzjonijiet O<sup>6</sup> u N<sup>7</sup> ta' guanine. L-esponiment għal MTIC u AIC relattiv għall-AUC ta' TMZ huwa ~ 2.4 % u 23 %, rispettivament. *In vivo* it-t<sub>1/2</sub> 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 (hin medju bejn 0.5 u 1.5 sigħat). Wara li jingħata mill-ħalq, TMZ ittikkettat b'<sup>14</sup>C, il-medja tal-ammont ta' <sup>14</sup>C fl-ippurgar matul is-7 ijiem wara d-doża kienet 0.8% li tindika assorbiment komplet.

### Distribuzzjoni

TMZ jehel b' mod hafif mal-proteini (10% sa 20%), u għalhekk mhux mistenni li jinteraġixxi ma' sustanzi li jehlu hafna 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 (t<sub>1/2</sub>) fil-plażma hija ta' madwar 1.8 sigħat. Il-mod ewlieni ta' l-eliminazzjoni ta' <sup>14</sup>C 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 jiġdiedu b' mod skond id-doża. It-tneħħija tal-plażma, il-volum tad-distribuzzjoni u l-half-life huma indipendenti mid-doża.

### Popolazzjonijiet speċjali

Analizi tal-farmakokinetika ta' TMZ ibbażata fuq il-popolazzjoni wrew li t-tneħħija mill-plażma ta' TMZ kienet indipendenti mill-età, funzjoni tal-kliwi jew l-użu tat-tabakk. Fi studju farmakokinetiku separat, il-profilu farmakokinetiċi tal-plażma f' pazjenti b' indeboliment hafif sa moderat tal-fwied kienu jixbhju lil dawk osservati f' pazjenti b' funzjoni tal-fwied normali.

Pazjenti pedjatriċi kellhom AUC oġhla minn dak ta' pazjenti adulti; madankollu, id-doża massima ttollerata (MTD) kienet ta' 1,000 mg/m<sup>2</sup> kull ċiklu kemm fit-tfal u kemm fl-adulti.

### 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studi dwar l-effett tossiku minn ċiklu wiehed (dożaġġ ta' 5 ijiem, 23 jum mingħajr trattament), 3- u 6-ċikli kienu magħmula fuq firien u klieb. It-targits primarji tat-tossicità inkludew il-mudullun, is-sistema limforetikulari, it-testikoli u l-apparat gastro-intestinali u, f'doži aktar qawwija, li kkaġunaw il-mewt lil 60 % sa 100 % tal-firien u l-klieb ittestjati, seħhet deġenerazzjoni tar-retina. Kien hemm evidenza li l-biċċa l-kbira tat-tossicità kienet riversibbli, hlief f'eventi avversi fis-sistema riproduttiva ta' l-irġiel u fid-deġenerazzjoni tar-retina. Madankollu, minħabba li d-doži 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-lewkociti u fil-plejtlets relatat mad-doża jidher li huwa indikatur sensitiv tat-tossicità. Varjeta' ta' neoplażmi, li jinkudu karcinomi mammarij, 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 jidher li huma partikularment sensitivi għall-effetti onkoġeniċi ta' TMZ, bl-ewwel tumuri li jseħhu 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-mutaġenicità.

## 6. TAGHRIF 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 ahmar (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 ahmar (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-hażna**

Taħzinx 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 jkun fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor**

Il-kapsuli m'għandhomx jinfethu. 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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. GHAMLA 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 55.2 mg sodium.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab abjad.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Temodal huwa indikat għall-kura ta':

- pazjenti adulti bi glioblastoma multiforme li tkun għadha kemm giet iddijanostikata 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 jerggħu jirkadu jew ikollhom avvanz tal-marda wara li tkun inġhatat terapija standard.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Temodal għandu jiġi preskritt biss minn tobbja 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 iddijanostikati bi glioblastoma multiforme*

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

*Fażi meta jingħataw flimkien*

TMZ jingħata b'doża ta' 75 mg/m<sup>2</sup> kuljum għal 42 jum flimkien ma' radjuterapija fokali (60 Gy mogħtija fi 30 frazzjoni). Mhux irrakkomandat li jitnaqqsu d-dożi, iżda tardjar jew waqfien tal-għoti ta' TMZ għandu jiġi deċiż kull ġimgha 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)  $\geq 1.5 \times 10^9/l$
- għadd tat-tromboċiti  $\geq 100 \times 10^9/l$

- tossiċità mhux ematoloġika ta' kriterju komuni tat-tossiċità (CTC) ta'  $\leq$  Grad 1 (hlief għal alopeċja, tqalligh u rimettar).

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

<i>Tabella 1. It-twaqqif momentanju jew definit tad-doži ta' TMZ meta jkunu qed jingħataw flimkien ir-radjuoterapija u TMZ</i>		
Tossiċità	Twaqqif momentanju ta' TMZ <sup>a</sup>	Twaqqif definit ta' TMZ
Għadd assolut tan-newtrofili	$\geq 0.5$ u $< 1.5 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Għadd tat-tromboċiti	$\geq 10$ u $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC (hlief għal alopeċja, tqalligh, 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  $\geq 1.5 \times 10^9/l$ ; għadd tat-tromboċiti  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC ta'  $\leq$  Grad 1 (hlief għal alopeċja, tqalligh, rimettar).

### *Faži ta' Monoterapija*

Erba' ġimgħat wara li ntemmet il-faži konkomitanti ta' TMZ + RT, TMZ ikompli jingħata sa 6 ċikli ta' kura b'monoterapija. Id-doża f'Ċiklu 1 (monoterapija) hija  $150 \text{ mg/m}^2$  darba kuljum għal 5 ijiem segwiti minn 23 jum mingħajr kura. Fil-bidu ta' Ċiklu 2, id-doża tiżdied għal  $200 \text{ mg/m}^2$  jekk it-tossiċità mhux ematoloġika CTC għal Ċiklu 1 huwa Grad  $\leq 2$  (hlief għal alopeċja, tqalligh u rimettar), jekk l-għadd assolut tan-newtrofili (ANC) jkun  $\geq 1.5 \times 10^9/l$ , u l-għadd tat-tromboċiti jkun  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Jekk id-doża ma tkunx ġiet miżjuda ma' Ċiklu 2, m'għandux ikun hemm zieda fid-doża fiċ-ċikli ta' wara. Ladarba d-doża tkun ġiet miżjuda, tinzamm għal  $200 \text{ mg/m}^2$  kuljum fl-ewwel 5 ijiem ta' kull ċiklu li jkun imiss hlief jekk issehh tossiċità. It-tnaqqis u t-twaqqif tad-doži waqt il-faži ta' monoterapija għandhom isiru skond f'Tabelli 2 u 3.

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

<i>Tabella 2. Il-livelli tad-doża ta' TMZ għall-kura bħala monoterapija</i>		
Livell tad-doża	Doża ta' TMZ (mg/m <sup>2</sup> /jum)	Kummenti
-1	100	Tnaqqis għal tossiċità li kienet seħhet qabel
0	150	Doża waqt Ċiklu 1
1	200	Doži waqt Ċikli 2-6 jekk ma jkunx hemm tossiċità

<i>Tabella 3. Tnaqqis jew twaqqif tad-doża ta' Temodal waqt kura b'monoterapija</i>		
Tossiċità	Naqqas TMZ b'livell ta' doża 1 <sup>a</sup>	Waqf TMZ
Għadd assolut tan-newtrofili	$< 1.0 \times 10^9/l$	Ara n-nota b ta' taħt
Għadd tat-tromboċiti	$< 50 \times 10^9/l$	Ara n-nota b ta' taħt
Tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC (hlief għal alopeċja, tqalligh, rimettar)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 <sup>b</sup>

a: Livelli tad-doża ta' TMZ huma elenkati f'Tabella 2.

b: TMZ għandu jitwaqqaf jekk:

- Livell tad-doża -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) jibqa jirriżulta f'tossiċità inaċċettabbli
- L-istess tossiċità mhux ematoloġika ta' Grad 3 (hlief għal alopeċja, tqalligh, rimettar) terġa tigri 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 jittiehed f'doża ta'  $200 \text{ mg/m}^2$  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/m<sup>2</sup> darba kuljum, li tkun miżjuda fit-tieni ciklu għal 200 mg/m<sup>2</sup> 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 newtopenija u trombocitopenija (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-estraważjoni. Reazzjonijiet avversi fis-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, li kienu fil-parti l-kbira ħfief u ma damux, kienu rrapportati 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' kapsula 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 wieħed 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 pnemmonja kkawżata minn *Pneumocystis jirovecii*) u attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjonijiet (bħal HBV, CMV) waqt il-kura b'TMZ (ara sezzjoni 4.8).

##### Meningoencefalite herpetika

F'każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienet osservata meningoencefalite herpetika (inklużi każijiet fatali) f'pazjenti li kienu qed jingħataw TMZ f'kombinazzjoni ma' radjuterapija, inklużi każijiet ta' għoti konkomitanti ta' steroidi.

##### Pnemmonja 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 jkun qegħdin jirċievu TMZ flimkien ma' RT għall-kors ta' 42 jum (b'massimu ta' 49 jum), irrappettivament mill-għadd tal-limfociti. Jekk isseħħ limfopenija, huma għandhom jibqgħu għaddejnin bil-profilassi sakemm jirkupraw mil-limfopenija għal grad  $\leq 1$ .

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 steroidi, 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 steroidi oħrajn.

##### HBV

Kienet irrappurtata epatite minhabba 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.

##### Tossicità 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 ċekkjati 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. Tossicità fil-fwied tista' sseħħ diversi ġimghat 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-tqalligh

Dardir u rimettar isehħu b'mod komuni ħafna b'TMZ. Terapija kontra t-tqalligh tista' tingħata qabel jew wara li jingħata TMZ.



### Pazjenti adulti bi glioblastoma multiforme li tkun għadha kif giet iddijanostikata

Kura biex tilqa' għat-tqalligh hija rakkomandata qabel l-ewwel doża tal-fazi konkomitanti u hija rakkomandata ħafna waqt il-fazi b' monoterapja.

### 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-tqalligh.

### 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 hin għal prodotti mediċinali assoċjati ma' anemija aplastika, inkluż carbamazepine, phenytoin, u sulfamethoxazole/trimethoprim, jikkumplikaw l-valutazzjoni. Qabel id-dożagġ, dawn il-parametri tal-laboratorji li għejjin iridu jintlaħqu: ANC  $\geq 1.5 \times 10^9/l$  u għadd tal-plejtlets  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Għadd komplet tad-demem 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  $>1.5 \times 10^9/l$  u l-għadd tal-plejtlets ikun  $>100 \times 10^9/l$ . Jekk l-ANC jaqa' għal  $< 1.0 \times 10^9/l$  jew l-għadd tal-plejtlets ikun  $< 50 \times 10^9/l$  waqt xi ċiklu, iċ-ċiklu li jmiss għandu jitnaqqas b' livell wiehed ta' doża (ara sezzjoni 4.2). Il-livelli tad-doża jinkludu 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, u 200 mg/m<sup>2</sup>. L-inqas doża rikkmandata hija ta' 100 mg/m<sup>2</sup>.

### 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 friskju akbar li jkollhom newtopenija 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 jkun qad jirċievu TMZ, u għal mill-anqas 6 xhur wara t-tlestija tat-trattament.

### Pazjenti rġiel

Irgiel li qed ikunu ttrattati b' TMZ huma kunsiljati biex ma jkollhomx tfal sa mill-anqas 3 xhur wara li jkun irċievu l-aħħar doża u biex jiehdu 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 jittiehed kuljum mad-dieta minn adult. Dan għandu jitqies f' pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' sodium li jiehdu 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-H<sub>2</sub>, 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-demem, 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 treddiġh**

#### Tqala

M'hemmx dejta dwar nisa tqal. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku fuq firien u fniek li kienu qed jirċievu 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ, intwerew teratoġeniċità u/jew effett tossiku fuq il-fetu (ara sezzjoni 5.3). Temodal m'għandux jinghata lil nisa tqal. Jekk l-użu waqt it-tqala jkun ikkunsidrat, il-pazjenta għandha tkun infurmata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

#### Treddiġh

Mhux magħruf jekk TMZ jigix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem; għalhekk, it-treddiġh 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 minhabba l-possibilità ta' infertilità irreversibbli minhabba t-terapija b'TMZ.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

TMZ għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni minhabba 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, ugiġh ta' ras, għeja, konvulżjonijiet, u raxx. Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet

avversi ematoloġiċi ġew rrapportati b' mod komuni; il-frekwenza ta' sejbiet tal-laboratorju ta' Grad 3-4 hija pprezentata wara Tabella 4.

Għall-pazjenti bi glijoma rikurrenti jew progressiva, nawwsja, (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' nawwsja u rimettar severi kienet ta' 4 %.

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f' tabella

Reazzjonijiet avversi osservati fi studji kliniċi u rrapportati 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 ( $\geq 1/10$ ); Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); Mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); Rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); Rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); Mhux magħruf (ma tistax tittiehed 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.

<i>Tabella 4. Reazzjonijiet avversis f' pazjenti ttrattati b' temozolomide</i>	
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Komuni:	Infezzjonijiet, herpes zoster, faringite <sup>a</sup> , kandidjażi fil-ħalq
Mhux komuni:	Infezzjoni opportunistika (inkluża PCP), sepsis <sup>†</sup> , meningoenċefalite erpetika <sup>†</sup> , infezzjoni b' CMV, attivazzjoni mill-ġdid ta' CMV, virus tal-epatite B <sup>†</sup> , herpes simplex, attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjoni, infezzjoni f' ferita, gastroenterite <sup>b</sup>
<b>Neplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati</b>	
Mhux komuni:	Sindrome mijelodisplastiku (MDS - <i>myelodysplastic syndrome</i> ), tumuri malinni sekondarji, inkluża lewkimja mijelojd
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
Komuni:	Newtropsenja bid-deni, newtropsenja, tromboċitopenija, limfopenija, lewkopenija, anemija
Mhux komuni:	Panċitopenija li tiegħu fit-tul, anemija aplastika <sup>†</sup> , panċitopenija, petekje
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
Komuni:	Reazzjoni allergika
Mhux komuni:	Anafilassi
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>	
Komuni:	Cushingoid <sup>c</sup>
Mhux komuni:	Dijabete insipidus
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni ħafna:	Anoreksja
Komuni:	Iperglicemija
Mhux komuni:	Ipokalimja, zieda fl-alkaline phosphatase
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
Komuni:	Aġitazzjoni, amnesija, depressjoni, ansjetà, konfużjoni, insomnija
Mhux komuni:	Disturb fl-imġiba, burdata tinbidel malajr, alluċinazzjoni, apatija

<i>Tabella 4. Reazzjonijiet avvesris f'pazjenti ttrattati b'temozolomide</i>	
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Komuni ħafna:	Konvulzjonijiet, emiparesi, afasja/difasja, uġiġh ta' ras
Komuni:	Atassja, bilanċ indebolit, konjizzjoni indebolita, konċentrazzjoni indebolita, koxjenza mnaqqsa, sturdament, ipoestesija, memorja indebolita, disturb newroloġiku, newropatija <sup>d</sup> , parestesija, hedla ta' ngħas. disturb fit-taħdit, taħsir tat-togħma, roġħda
Mhux komuni:	Status epilepticus, emipleġja, disturb ekstrapiramidali, parożmija, mixja mhux normali, iperestesija, disturb fis-sensi, koordinazzjoni mhux normali
<b>Disturbi fl-ġhajnejn</b>	
Komuni:	Emijanopja, vista mċajpra, disturb fil-vista <sup>e</sup> , difett fil-kamp viżiv, diplopja, uġiġh fl-ġhajn
Mhux komuni:	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, ġhajnejn xotti
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	
Komuni:	Truxija <sup>f</sup> , vertiġini, tinnitus, uġiġh fil-widna <sup>g</sup>
Mhux komuni:	Indeboliment fis-smiġh, iperakużi, otite medja
<b>Disturbi fil-qalb</b>	
Mhux komuni:	Palpitazzjoni
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Komuni:	Emorraġja, emboliżmu fil-pulmun, trombozi fil-vini tal-fond, pressjoni għolja
Mhux komuni:	Emorraġja ċerebrali, fwawar, fwawar ta' shana
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	
Komuni:	Pulmonite, qtuġh ta' nifs, sinożite, bronkite, sogħla, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs
Mhux komuni:	Insuffiċjenza respiratorja <sup>†</sup> , pulmonite tal-interstizzju/pulmonite, fibrozi fil-pulmun, kongestjoni fl-immieher
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
Komuni ħafna:	Dijarea, stitikezza, nawsja, rimettar
Komuni:	Stomatite, uġiġh fl-addome <sup>h</sup> , dispepsja, disfaġja
Mhux komuni:	Distenzjoni tal-addome, inkontinenza tal-ippurgar, disturb gastrointestinali, murliti, ħalq xott
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
Mhux komuni:	Insuffiċjenza tal-fwied <sup>†</sup> , ħsara fil-fwied, epatite, kolestasi, iperbilirubinimja
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>	
Komuni ħafna:	Raxx, alopeċja
Komuni:	Eritema, ġilda xotta, ħakk
Mhux komuni:	Nekrolisi tossika tal-epidermide, sindrome ta' Stevens-Johnson, angioedima, eritema multiforme, eritroderma, il-ġilda taqa' qxur qxur, reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għad-dawl, urtikarja, eksantema, dermatite, żieda fil-ħruġ tal-ġħaraq, pigmentazzjoni mhux normali
Mhux magħrufa:	Reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> )

<i>Tabella 4. Reazzjonijiet avvesris f'pazjenti ttrattati b'temozolomide</i>	
<b>Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
Komuni:	Mijopatija, dgħufija fil-muskoli, artralġja, uġiġh fid-dahar, uġiġh muskuloskelettriku, mijalġja
<b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b>	
Komuni:	Żieda fil-frekwenza tal-awrina, inkontinenza tal-awrina
Mhux komuni:	Disurja
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>	
Mhux komuni:	Emorraġġja mill-vaġina, menorraġġja, amenorrea, vaġinite, uġiġh fis-sider, impotenza
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Komuni ħafna:	Għeja
Komuni:	Deni, sintomi bħal tal-influenza, astenja, telqa tal-ġisem minghajr sinjali ta' mard, uġiġh, edima, edima periferali <sup>i</sup>
Mhux komuni:	Aggravar tal-kondizzjoni, roġħda esagerata flimkien ma' deni u tkexkix ta' bard, edima fil-wiċċ, bidla fil-kulur fl-ilsien, għatx, disturb fis-snien
<b>Investigazzjonijiet</b>	
Komuni:	Żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied <sup>j</sup> , tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż
Mhux komuni:	Żieda ta' gamma-glutamyltransferase
<b>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	
Komuni:	Korriment ikkawżat minn radjazzjoni <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Tinkludi farniġite, farinġite tal-imnieher u l-farinġi, farinġite kkawżata minn Streptokokki

<sup>b</sup> Tinkludi gastroenterite, gastroenterite kkawżata minn virus

<sup>c</sup> Tinkludi cushingoid, sindrome ta' Cushing

<sup>d</sup> Tinkludi newropatija, newropatija periferali, polinewropatija, newropatija periferali tas-sensi, newropatija periferali motorja

<sup>e</sup> Tinkludi indeboliment fil-vista, disturb fl-għajnejn

<sup>f</sup> Tinkludi truxija, truxija bilaterali, truxija newrosensorja, truxija unilaterali

<sup>g</sup> Tinkludi uġiġh fil-widna, skumdità fil-widna

<sup>h</sup> Tinkludi uġiġh fl-addome, uġiġh fil-parti t'isfel tal-addome, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome, skumdità fl-addome

<sup>i</sup> Tinkludi edima periferali, nefħa periferali

<sup>j</sup> Tinkludi żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-enzimi tal-fwied

<sup>k</sup> Tinkludi korriment ikkawżat minn radjazzjoni, korriment fil-ġilda kkawżat minn radjazzjoni

<sup>†</sup> Inkluzi każijiet b'riżultat fatali

### *Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif ġiet iddijanostikata*

#### *Riżultati tal-laboratorju*

Kienet osservata majelosuppressjoni (newtropsenja 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, inkluzi avvenimenti newtropseniċi, fi 8% tal-pazjenti. Anormalitajiet ta' Grad 3 jew ta' Grad 4 fit-tromboċiti, inkluzi effetti tromboċitopeniċi, dehru f'14 % tal-pazjenti li ngħataw TMZ.

## Glijoma malinna rekurrenti jew progressiva

### *Riżultati tal-laboratorju*

Tromboċitopenija u newtrogenija ta' Grad 3 jew 4 sehhew f' 19 % u 17 %, rispettivament, tal-pazjenti kkurati għal glijoma malinna. Minhabba 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 newtrogenija jew lewkopenija jkun hemm riskju akbar ta' infezzjoni.

### *Sess*

F'analizi 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 oġhla ta' newtrogenija ta' Grad 4 ( $ANC < 0.5 \times 10^9/l$ ), 12 % vs 5 %, u tromboċitopenija ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % vs 3 % fin-nisa vs l-irġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija. F'set ta' dejta għal glijoma b'400 individwu, newtrogenija ta' Grad 4 sehhet 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 giet iddijanostikata, newtrogenija ta' Grad 4 sehhet fi 3 % tan-nisa vs 0 % tal-irġiel u tromboċitopenija ta' Grad 4 sehhet 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 gietx 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 sehhewx bil-kapsuli ibsin, kienu reazzjonijiet tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni: uġiġħ, 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Doži ta' 500, 750, 1,000, u 1,250 mg/m<sup>2</sup> (doża totali kull ċiklu matul 5 ijiem) ġew evalwati klinikament f' pazjenti. Kien hemm limitazzjoni tad-doża minhabba tossiċità ematoloġika li kienet irrappurtata ma' kwalunkwe doża iżda hu mistenni li tkun aktar serja b' doži aktar qawwija. Doża eċċessiva ta' 10,000 mg (doża totali f' ċiklu wiehed, matul 5 ijiem) ittieħdet minn pazjent u reazzjonijiet avversi rrappurtati kienu panċitopenija, deni, kollass ta' diversi organi u mewt. Hemm rapporti ta' pazjenti li ħadu d-doża rakkomandata għal aktar mill-5 ijiem tat-trattament (sa 64 jum) b'effetti avversi rrappurtati li jinkludu soppresjoni 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-ċitotossicità ta' monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC) hija primarjament minħabba l-alkylation f'pożizzjoni O<sup>6</sup> ta' guanine, b'alkylation addizzjonali li sseħħ ukoll f'pożizzjoni N<sup>7</sup>. Ġriehi ċitotossiči li jiżviluppaw sussegwentement huma maħsuba li jinvolvu t-tiswija anormali tal-methyl adduct.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif ġiet iddijanostikata

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 irċewew flimkien TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) f' Jiem 1 – 5 ta' kull ċiklu ta' 28 jum sa 6 ċikli, bdew 4 ġimghat 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 bhala terapija tas-salvataġġ fil-faži 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 oghla 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 iddijanostikata wasslet għal titjib fis-sopravivenza ġenerali (OS) b' mod statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' RT biss (Figura 1).

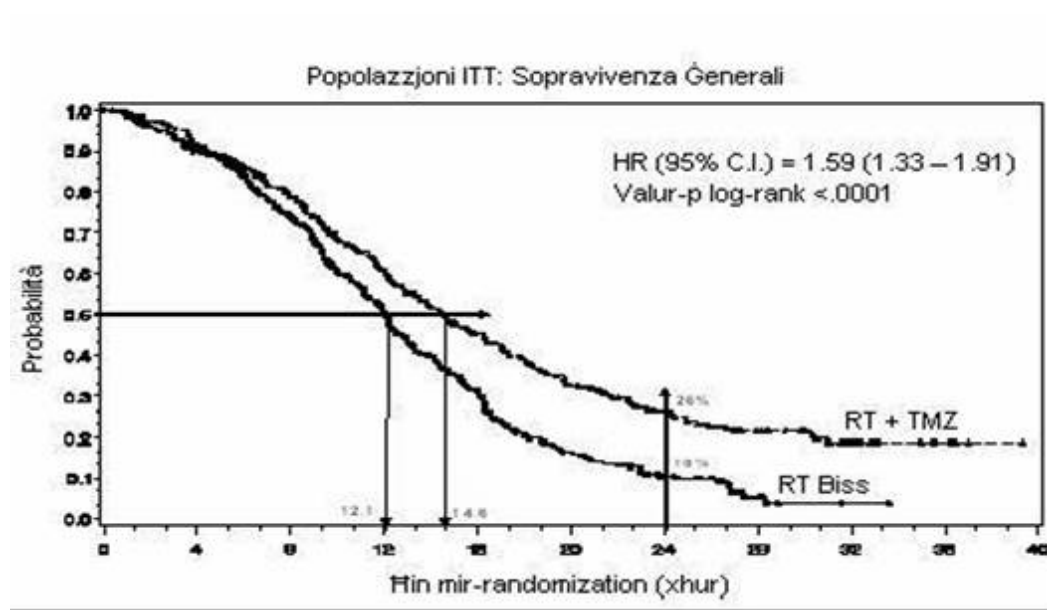


Figura 1 Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza ġenerali (popolazzjoni intent-to-treat)

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 jidherx 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]  $\geq 70$ ), 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 rċeview il-kemoterapija qabel), u l-oħra kienet prova randomized kontrollata b'mod attiv ta' TMZ vs procarbazine f'total ta' 225 pazjent (67 % kienu rċeview 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-aġħar. 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 ogġettiv (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 hajjin kien oghla b'mod sinifikanti fil-fergħa ta' TMZ (60 %) meta mqabbel mal-fergħa ta' procarbazine (44 %) (chi-square  $p = 0.019$ ). F'pazjenti li nġhataw il-kemoterapija qabel, il-benefiċċju kien indikat f'dawk b'KPS ta'  $\geq 80$ .

Tagħrif dwar iż-żmien meta l-istat newroloġiku mar għall-aġħar iffavorixxa TMZ fuq procarbazine, kif għamel it-tagħrif dwar iż-żmien meta l-istatus ta' prestazzjoni mar għall-aġħar (tnaqis 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 eligibbli għall-istologija, ir-riżultati tal-effikaċja kienu simili. Li jintlaħaq rispons ogġettiv radjoloġiku jew li l-istat mingħajr progressjoni jinżamm, kien assoċjat hafna ma' kemm inżammet jew tjebet 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-(triazene-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-ċitotossicità ta' MTIC huwa maħsub li ġejja primarjament mill-alkylation ta' DNA l-aktar fil-pożizzjonijiet O<sup>6</sup> u N<sup>7</sup> ta'



guanine. L-esponiment għal MTIC u AIC relattiv għall-AUC ta' TMZ huwa ~ 2.4 % u 23 %, rispettivament. *In vivo* it- $t_{1/2}$  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-infuzjoni li ngħata fuq perijodu ta' 90 minuta instab li huwa bioekwivalenti għal  $C_{max}$  u AUC ta' TMZ u MTIC meta mqabbel ma' Temodal kaspuli ibsin, wara l-għoti ta' doża ta' 150 mg/m<sup>2</sup>. Il-medja tal-valuri ta'  $C_{max}$  għal TMZ u MTIC kienu 7.4 µg/ml u 320 ng/ml, rispettivament, wara infuzjoni 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 (hin medju bejn 0.5 u 1.5 sigħat). Wara li jingħata mill-ħalq, TMZ ittikkettat b'<sup>14</sup>C, il-medja tal-ammont ta' <sup>14</sup>C fl-ippurgar matul is-7 ijiem wara d-doża kienet 0.8% li tindika assorbiment komplet.

### Distribuzzjoni

TMZ jehel b'mod ħafif mal-proteini (10% sa 20%), u għalhekk mhux mistenni li jinteraġixxi ma' sustanzi li jehlu 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 ( $t_{1/2}$ ) fil-plażma hija ta' madwar 1.8 sigħat. Il-mod ewlieni ta' l-eliminazzjoni ta' <sup>14</sup>C 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

Analizi tal-farmakokinetika ta' TMZ ibbażata fuq il-popolazzjoni wrew li t-tneħħija mill-plażma ta' TMZ kienet indipendenti mill-età, funzjoni tal-kliwi jew l-użu tat-tabakk. Fi studju farmakokinetiku separat, il-profilu 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/m<sup>2</sup> 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-tossicità inkludew il-mudullun, is-sistema limforetikulari, it-testikoli u l-apparat gastro-intestinali u, f'doži aktar qawwija, li kkaġunaw il-mewt lil 60 % sa 100 % tal-firien u l-klieb ittestjati, sehħet degenerazzjoni tar-retina. Kien hemm evidenza li l-biċċa l-kbira tat-tossicità kienet riversibbli, ħlief f'eventi avversi fis-sistema riproduttiva ta' l-irġiel u fid-degenerazzjoni tar-retina. Madankollu, minħabba li d-doži implikati fid-

deġenerazzjoni tar-retina kienu fil-medda tad-doża li tikkaguna 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 tikkaguna l-mewt fil-firien u fil-klieb. It-tnaqqis fil-lewkoċiti u fil-plejtlets relatat mad-doża jidher li huwa indikatur sensitiv tat-tossicità. 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 jidher li huma partikularment sensitivi għall-effetti onkoġeniċi ta' TMZ, bl-ewwel tumuri li jsehhu 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 deġġiema fit-tessuti.

## **6. TAGHRIF 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 jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

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

Kunnett mhux miftuħ: 4 snin

Soluzzjoni imħallta:

Wara li jithallat, l-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 14-il siegħa f' temperatura ta' 25°C, 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 8°C, sakemm it-taħlita ma tkunx saret taħt kundizzjonijiet ikkontrollati u validati asettiċi.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħzen fi frigġ (2°C - 8°C).

Għall-kundizzjonijiet 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**

Kunnett issiġillat tal-ħġieg ċar tat-tip I b'tapp tal-gomma bromobutyl u aluminium jiksi s-siġill b'għatu kulur il-ħawħ li tifthu b'saba'. Kull kunnett fih 100 mg TMZ.

Temodal 2.5 mg/ml jiġi f'pakkett ta' kunjett wiehed.

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

Wiehed 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 sterilizzati. Is-soluzzjoni li tiffirma jkun fiha 2.5 mg/ml TMZ. Il-kunjetti għandhom jiġu mdawrin bil-mod u ma jithawdux. Is-soluzzjoni għandha tiġi miflija u kwalunkwe kunjett li jkun fih xi frak m'għandux jintuża. Volum sa 40 ml tas-soluzzjoni mħallta għandu jingibed, skond id-doża totali ordnata u ttrasferit go borża ta' l-infużjoni vojta ta' 250 ml (PVC jew poljolefin). Il-pajp tal-pompa għandu jitwahhal mal-borża, it-tubi mlaħalha bis-soluzzjoni u mbaġhad 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 jithallat 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ 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'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

5 kapsuli ibsin fi qratas  
20 kapsula iebsa fi qratas

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal, l-aħjar f'armarju maqful. Jekk jibilgħuh b'mod  
accidentali jista' joqtolhom.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**Ċitotossiku**

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS



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

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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-ligijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA**

**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

**TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

5 kapsuli ibsin fi qratas  
20 kapsula iebsa fi qratas

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal, l-aħjar f'armarju maqful. Jekk jibilgħuh b'mod  
accidentali jista' joqtolhom.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u tomghodx il-kapsuli, iblagħhom sħaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt  
mal-ġilda, għajnejn jew imnieher.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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-ligijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA**

**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

**TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

5 kapsuli ibsin fi qratas  
20 kapsula iebsa fi qratas

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal, l-aħjar f'armarju maqful. Jekk jibilgħuh b'mod  
accidentali jista' joqtolhom.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u tomghodx il-kapsuli, iblagħhom sħaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt  
mal-ġilda, għajnejn jew imnieher.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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-ligijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA**

**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

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA LI JKUN FIHA 5 JEW 20 KAPSULA IEBSA TA' TEMODAL 140 mg  
QRATAS ISSIGILLATI 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

5 kapsuli ibsin fi qratas  
20 kapsula iebsa fi qratas

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal, l-aħjar f'armarju maqful. Jekk jibilgħuh b'mod  
accidentali jista' joqtolhom.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u tomghodx il-kapsuli, iblagħhom sħaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt  
mal-ġilda, għajnejn jew imnieher.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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-ligijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA**

**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

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA LI JKUN FIHA 5 JEW 20 KAPSULA IEBSA TA' TEMODAL 180 mg  
QRATAS ISSIGILLATI 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

5 kapsuli ibsin fi qratas  
20 kapsula iebsa fi qratas

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal, l-aħjar f'armarju maqful. Jekk jibilgħuh b'mod  
accidentali jista' joqtolhom.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u tomghodx il-kapsuli, iblagħhom sħaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt  
mal-ġilda, għajnejn jew imnieher.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS



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

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZZJONIJIET 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-ligijiet lokali.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID 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 JINGHATA**

**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

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA LI JKUN FIHA 5 JEW 20 KAPSULA IEBSA TA' TEMODAL 250 mg  
QRATAS ISSIGILLATI 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

5 kapsuli ibsin fi qratas  
20 kapsula iebsa fi qratas

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal, l-aħjar f'armarju maqful. Jekk jibilgħuh b'mod  
accidentali jista' joqtolhom.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u tomghodx il-kapsuli, iblagħhom sħaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt  
mal-ġilda, għajnejn jew imnieher.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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-ligijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA**

**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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**QARTAS LI JKUN FIH KAPSULA IEBSA 1 TA' TEMODAL 5 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Temodal 5 mg kapsuli  
temozolomide  
Użu orali

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

kapsula waħda

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**QARTAS LI JKUN FIH KAPSULA IEBSA 1 TA' TEMODAL 20 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Temodal 20 mg kapsuli  
temozolomide  
Użu orali

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

kapsula waħda

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**QARTAS LI JKUN FIH KAPSULA IEBSA 1 TA' TEMODAL 100 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Temodal 100 mg kapsuli  
temozolomide  
Użu orali

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

kapsula waħda

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**QARTAS LI JKUN FIH KAPSULA IEBSA 1 TA' TEMODAL 140 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Temodal 140 mg kapsuli  
temozolomide  
Użu orali

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

kapsula waħda

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**QARTAS LI JKUN FIH KAPSULA IEBSA 1 TA' TEMODAL 180 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Temodal 180 mg kapsuli  
temozolomide  
Użu orali

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

kapsula waħda

**6. OHRAJN**



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**QARTAS LI JKUN FIH KAPSULA IEBSA 1 TA' TEMODAL 250 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Temodal 250 mg kapsuli  
temozolomide  
Użu orali

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

kapsula waħda

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunjett wiehed ta' 100 mg

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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 GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**Ċitotossiku**  
Evita kuntatt mal-ġilda, l-għajnejn jew l-immieher.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Aħżen fi friġġ.

Wara r-rikostituzzjoni, uża s-soluzzjoni fi żmien 14-il siegħa f' temperatura ta' 25°C, inkluż il-hin 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-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

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

EU/1/98/096/023

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**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

**TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni  
100 mg

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vina biss, biex jintuża darba biss.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**Ċitotossiku**  
Evita l-kuntatt mal-ġilda, l-għajnejn, l-immieher.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Aħżen fi friġġ.

Wara r-rikostituzzjoni: 14-il siegħa f' temperatura ta' 25°C, inkluż il-hin 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-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
L-Olanda

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

EU/1/98/096/023

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**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' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: 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 tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar 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 tiehu Temodal
3. Kif għandek tiehu 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 medicina msejha temozolamide. Din il-medicina 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 għet iddijanostikata. Temodal l-ewwel jintuża ma' radjoterapija (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 astrocitoma anaplastika. Temodal jintuża f'dawn it-tumuri jekk jerggħu joħorgu jew imorru għall-aġħar wara kura standard.

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Temodal**

#### **Tiehux Temodal**

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

## Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- peress li inti trid tinzamm taħt osservazzjoni stretta għall-iżvilupp ta' forma serja ta' infezzjoni fis-sider imsejha 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' pneumonja (PCP).
- 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.
- jekk għandek għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem (anemija), ċelluli bojod tad-demem u plejtlets jew problemi biex tgħaqqad id-demem 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-demem ta' sikwit waqt il-kura sabiex ikunu immonitorjati l-effetti sekondarji ta' Temodal fuq iċ-ċelluli tad-demem tiegħek.
- peress li inti jista' jkollok riskju żgħir ta' bidliet oħra fiċ-ċelluli tad-demem, inkluża lewkemija.
- jekk ikollok dardir (thoss 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 gurnata.
- 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 jaqbdok infezzjonijiet jew titbengel jew li jkollok emorraġija.
- jekk għandek problemi tal-fwied jew tal-kliwi, id-doża tiegħek ta' Temodal jista' jkollha bżonn tkun irrangata.

## Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal li għandhom inqas minn 3 snin peress li ma gietx 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-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

## Tqala, treddiġh u fertilità

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar 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 thaddim ta' magni**

Temodal jista' jagħmlek thossok għajjen jew bi nġhas. F'dan il-każ, issuqx, tużax għodda jew magni u ssuqx rota sakemm tara kif taffettwak din il-medicina (ara sezzjoni 4).

### **Temodal fih lactose**

Din il-medicina 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-medicina.

### **Temodal fih sodium**

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jigiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

## **3. Kif għandek tieħu Temodal**

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar 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 tumor rikurrenti u jekk kellekx trattament bil-kemoterapija fil-passat. Tista' tinghata medicini 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-faži konkomitanti) l-ewwel
- segwita b'Temodal waħdu (il-faži ta' monoterapija).

Waqt il-faži konkomitanti, it-tabib tiegħek ser jibdielek Temodal b'doża ta' 75 mg/m<sup>2</sup> (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-demmi tiegħek u kemm tiflaħ tieħu l-medicina waqt il-faži konkomitanti.

Meta r-radjuterapija tkun kompleta, twaqqaf il-kura għal 4 ġimgħat. Dan jagħtik f'it żmien sabiex gismek jerga' jirkupra.

Imbagħad ser tibda il-faži ta' monoterapija.

Waqt il-faži ta' monoterapija, id-doża u l-mod kif tinghata Temodal f'din l-faži 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 wahedha darba kuljum għall-ewwel 5 ijiem ("jiem ta' dożaġġ") ta' kull ċiklu. L-ewwel doża se tkun ta' 150 mg/m<sup>2</sup>. 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 irrangata, ittardjata jew imwaqqfa għal kollox skond il-għadd taċ-ċelluli tad-demmi tiegħek u/jew kemm tkun tiflaħ għall-medicina tiegħek f'kull ċiklu ta' kura.

### Pazjenti b'tumuri li reġġu harġu jew aggravaw (glijoma malinna, bħal glioblastoma multiforme jew astrocitoma anaplastika) li qed jieħdu Temodal biss:

Ċiklu ta' kura b'Temodal jinkludi 28 jum.

Ser tieħu Temodal waħdu darba kuljum għall-ewwel hamest 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/m<sup>2</sup> darba kuljum għall-ewwel hamest ijiem. Jekk xi darba qabel kellek kura b'kimoterapija, l-ewwel doża ta' Temodal se tkun ta' 150 mg/m<sup>2</sup> darba kuljum għall-ewwel hamest 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 hamest ijiem, segwit minn 23 jum mingħajr Temodal.

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

### Kif għandek tiehu Temodal

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

Ħu l-kapsuli fuq stonku vojti; per eżempju, mill-anqas siegħa qabel ma tkun bihsiebek tiehu l-kolazzjon. Ibla' l-kapsula(i) shiħa/shaħ ma' tazza ilma. Tiftaħx, tfarrakx u tomgħodx il-kapsuli. Jekk kapsula tkun imxaqqa, evita kuntatt tat-trab mal-ġilda, l-għajnejn jew l-immieher. Jekk inti bi żball iddahħal xi ftit f'għajnejk jew f'immieher, laħlah il-parti bl-ilma.

Skond id-doża li jordnawlek, jista' jkollok bżonn tiehu 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 <b>5 mg</b> kapsuli ibsin	aħdar
Temodal <b>20 mg</b> kapsuli ibsin	isfar
Temodal <b>100 mg</b> kapsuli ibsin	roża
Temodal <b>140 mg</b> kapsuli ibsin	blu
Temodal <b>180 mg</b> kapsuli ibsin	orangjo
Temodal <b>250 mg</b> kapsuli ibsin	abjad

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

- kemm għandek bżonn tiehu kapsuli fil-ġranet tad-doża. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar biex jiktubuhielek (inkluz 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 tiehu Temodal skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Jekk tiżbalja l-mod kif tiehu din il-mediċina, jista' jkun hemm konsegwenzi serji għal saħħtek.

### **Jekk tiehu Temodal aktar milli support**

Jekk b'mod aċċidentali tiehu aktar kapsuli Temodal milli kellek tiehu, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek minnufih.

### **Jekk tinsa tiehu Temodal**

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

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

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

- reazzjonijiet allergiċi serji (sensittività eċċessiva) (infafet, tharhir jew xi problemi biex tiegħu n-nifs),
- emorraġija bla kontroll,
- aċċessjonijiet (konvulzjonijiet),
- deni,
- tkexkix ta' bard,
- uġiġħ ta' ras li ma jkunx irid jgħaddi.

It-trattament b'Temodal jista' jikkawża tnaqqis f'ċerti tipi ta' ċelluli tad-demem. Dan jista' jikkawżalek żjieda fit-tbenġil jew emorraġija, anemija (nuqqas ta' ċelluli ħomor tad-demem), deni, u tnaqqis fir-reżistenza għall-infezzjonijiet. It-tnaqqis taċ-ċelluli tad-demem 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-demem 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'apetit, diffikultà biex titkellem, uġiġħ 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' ċelluli tad-demem (newtropenija, limfopenija, trombocitopenija)
- reazzjoni allergika
- żieda fiz-zokkor fid-demem
- indeboliment fil-memorja, depressjoni, ansjetà, konfużjoni, ma tkunx tista' torqod jew ma tkunx tista' tibqa' rieqed/rieqda
- indeboliment fil-koordinazzjoni u l-bilanc
- diffikultà biex tikkonċentra, bidla fl-istat mentali jew fl-attenzjoni, tinsa'
- sturdament, sensazzjonijiet indeboliti, sensazzjonijiet ta' tingiż, roġħda, togħma mhux normali
- telf parzjali tal-vista, vista mhux normali, vista doppja, għajnejn juġġħu
- truxija, żarżir fil-widnejn, uġiġħ fil-widna
- tagħqid ta' demem fil-pulmun jew fir-riglejn, pressjoni għolja
- pulmonite, qtugħ ta' nifs, bronkite, soġħla, infjammazzjoni fis-sinuis
- uġiġħ fl-istonku jew fl-addome, stonku mqalleb/ħruq ta' stonku, diffikultà biex tibra'
- ġilda xotta, ħakk
- ħsara fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġħ u wegħat fil-muskoli
- ġogi juġġħu, uġiġħ fid-dahar
- tagħmel l-awrina b'mod frekwenti, diffikultà biex iżzomm l-awrina
- deni, sintomi bħal tal-influwenza, uġiġħ, thossok ma tiflaħx, riħ jew influwenza
- żamma ta' fluwidu, riglejn minfuħa

- zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied
- telf ta' piż, zieda fil-piż
- korriment ikkawżat minn radjazzjoni

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

- infezzjonijiet fil-moħħ (meningoencefalite erpetika) inklużi każijiet fatali
- infezzjonijiet ta' feriti
- infezzjonijiet godda jew attivati mill-ġdid ta' ċitomegalovirus
- infezzjonijiet attivati mill-ġdid tal-virus tal-epatite B
- kancers sekondarji inkluża lewkimja
- għadd imnaqqas ta' ċelluli tad-demem (pancitolopenija, anemija, lewkopenija)
- dbabar ħomor taħt il-ġilda
- dijabete insipidus (sintomi jinkludu zieda fl-għamil tal-awrina u thossok bil-għatx), livell baxx ta' potassium fid-demem
- bidliet fil-burdata, allucinazzjoni
- paraliżi parzjali, bidla fis-sens tax-xamm
- indeboliment fis-smiġħ, infezzjoni fil-parti tan-nofs tal-widna
- palpazzjonijiet (meta inti tista' thoss qalbek thabbat), fwawar šhan
- stonku minfuħ, diffikultà biex tikkontrolla l-ippurgar, murliti, ħalq xott
- epatite u ħsara fil-fwied (inkluża insuffiċjenza fatali tal-fwied), kolestasi, zieda fil-bilirubin
- infafet fuq il-ġisem jew fil-ħalq, taqxir tal-ġilda, zbroff fil-ġilda, ġilda tihmar u tuġġha, raxx sever b'nefha fil-ġilda (inklużi l-keff tal-id u l-pala tas-sieq)
- zieda fis-sensittività għadd-dawl tax-xemx, urtikarja (horriqija), zieda 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 qawwiya, uġiġħ fis-sider, impotenza sesswali
- roġħda, nefha fil-wiċċ, bidla fil-kulur tal-ilsien, għatx, disturb fis-snien
- għajnejn xotti

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

**5. Kif taħzen Temodal**

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

Tużax din il-medicina 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.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini 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 jkun fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 45610)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 446 57 00  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Temodal 2.5 mg/ml trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni Temozolomide

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar 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'inhum 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 taħzen Temodal
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Temodal u għalxiex jintuża

Temodal fih medicina msejha temozolamide. Din il-medicina 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 iddijanjustikata. Temodal l-ewwel jintuża ma' radjoterapija (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 astrocitoma anaplastika. Temodal jintuża f'dawn it-tumuri jekk jergħu jorghu jew imorru għall-aġar wara kura standard.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Temodal

##### Tużax Temodal

- jekk inti allergiku għal temozolomide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk kellek reazzjoni allergika għal dacarbazine (kura kontra l-kanċer, kulltant imsejha DTIC). Sinjali ta' reazzjoni allergika jinkludu haġġ, qtugħ ta' nifs jew tharhir, nefha tal-wiċċ, xofftejn, ilsien jew grieżem.
- jekk ċerti tipi ta' ċelluli tad-demem jonqsu b'mod serju (majelosuppressjoni), bħal meta l-għadd ta' ċelluli l-bojod tad-demem u l-għadd tal-plejtlets jitbaxxa. Dawn iċ-ċelluli tad-demem huma importanti biex tiġġieled l-infezzjoni u biex jagħqad id-demem kif suppost. Qabel tibda l-kura, it-tabib tiegħek ser janalizza d-demem biex ikun żgur li għandek biżżejjed minn dawn iċ-ċelluli.

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- peress li inti trid tinżamm taħt osservazzjoni stretta għall-iżvilupp ta' forma serja ta' infezzjoni fis-sider imsejha pulmonite bi *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Jekk int pazjent li għadek kif ġejt dijanjustikat (glioblastoma multiforme) tista' tingħata Temodal għal 42 jum flimkien ma' radjoterapija. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek ser jordnalek ukoll medicina biex tgħinek tevita din it-tip ta' pneumonja (PCP).
- jekk qatt kellek jew jista' jkun li issa għandek infezzjoni b'epatite B. Dan minhabba li Temodal jista' jikkawża li l-epatite B terġa' ssir attiva, u f'xi każijiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti se



- jigū çčekkjati b'attenzjoni mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel tinbeda l-kura.
- 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.
  - jekk ikollok dardir (thoss 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 jitlagħlek id-deni jew joħorġulek is-sintomi ta' infezzjoni għamel kuntatt mat-tabib tiegħek mill-ewwel.
  - jekk għandek aktar minn 70 sena, jista' jkun li jkollok tendenza akbar li jaqbduk l-infezzjonijiet, tbengil jew fsada.
  - 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 gietx 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-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar 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 thaddim ta' magni**

Temodal jista' jagħmlek thossok għajjen 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-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar 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' tinghata 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 glioblastoma multiforme:

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

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

Waqt il-faży konkomitanti, it-tabib tiegħek ser jibdielek Temodal b'doża ta' 75 mg/m<sup>2</sup> (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-demmm tiegħek u kemm tiflaħ tiehu l-mediċina waqt il-faży konkomitanti.

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

Imbagħad ser tibda il-faży ta' monoterapija.

Waqt il-faży ta' monoterapija id-doża u l-mod kif tirċievi Temodal f'din l-faży 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 hamest ijiem ta' kull ċiklu. L-ewwel doża se tkun ta' 150 mg/m<sup>2</sup>. 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 irrangata, ittardjata jew imwaqqfa għal kollox skond il-għadd taċ-ċelluli tad-demmm tiegħek u/jew kemm tkun tiflaħ għall-mediċina tiegħek f'kull ċiklu ta' kura.

Pazjenti b'tumuri li reġġu harġu jew aggravaw (glijoma malinna, bħal glioblastoma multiforme jew astroċitoma anaplastika) li qed jirċievu Temodal biss:

Ċiklu ta' kura b'Temodal jiehu 28 jum.

Ser tirċievi Temodal waħdu darba kuljum għall-ewwel hamest 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/m<sup>2</sup> darba kuljum għall-ewwel hamest ijiem. Jekk xi darba qabel kellek kura b'kimoterapija, l-ewwel doża ta' Temodal se tkun ta' 150 mg/m<sup>2</sup> darba kuljum għall-ewwel hamest 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 hamest ijiem, segwit minn 23 jum mingħajr Temodal.

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

**Kif jinghata Temodal**

Temodal ser jinghatalek 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 hliet vina.

**Jekk tuża Temodal aktar milli suppost**

Il-medicina tieghek ser tinghatalek minn professjonisti fil-kura tas-sahha. Ghalhekk mhux probabbli li ser tircievi aktar Temodal milli support. Madankollu, jekk jigrilek hekk, it-tabib jew infermier tieghek ser jikkurawk kif jixraq.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

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

- reazzjonijiet allergici serji (sensittività eċċessiva) (infafet, tharhir jew xi problemi biex tiehu n-nifs),
- emorragija bla kontroll,
- aċċessjonijiet (konvulzjonijiet),
- deni,
- tkexkix ta' bard,
- uġiġh ta' ras li ma jkunx irid jgħaddi.

It-trattament b'Temodal jista' jikkawza tnaqqis f'ċerti tipi ta' ċelluli tad-demem. Dan jista' jikkawżalek zjieda fit-tbenġil jew emorragija, anemija (nuqqas ta' ċelluli homor tad-demem), deni, u tnaqqis fir-reżistenza għall-infezzjonijiet. It-tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demem normalment ma jdumx. F'xi każijiet, jista' jiehu fit-tul u jista' jwassal għal forma serja ta' anemija (anemija aplastika). It-tabib tieghek għandu jeżaminalek d-demem tieghek b'mod regolari għal xi tibdil, u ser jiddeċiedi jekk xi trattament speċifiku jkunx meħtieġ. F'xi każijiet, id-doża ta' Temodal tieghek titnaqqas jew il-kura titwaqqaf.

Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati huma elenkati hawn taħt:

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

- telf t'aptit, diffikultà biex titkellem, uġiġh 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' ċelluli tad-demem (newtopenija, limfopenija, tromboċitopenija)
- reazzjoni allergika
- zieda fiz-zokkor fid-demem
- 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 tikkoncentra, bidla fl-istat mentali jew fl-attenzjoni, tinsa'
- sturdament, sensazzjonijiet indeboliti, sensazzjonijiet ta' tingiż, roġħda, toġħma mhux normali
- telf parzjali tal-vista, vista mhux normali, vista doppja, għajnejn juġġhu
- truxija, żarżir fil-widnejn, uġiġh fil-widna
- tagħqid ta' demem fil-pulmun jew fir-riglejn, pressjoni għolja
- pulmonite, qtugħ ta' nifs, bronkite, soġħla, infjammazzjoni fis-sinuis
- uġiġh fl-istonku jew fl-addome, stonku mqalleb/hruq ta' stonku, diffikultà biex tibla'
- ġilda xotta, ħakk

- ħsara fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġh u wegħhat fil-muskoli
- ġogi juġġhu, uġiġh fid-dahar
- tagħmel l-awrina b'mod frekwenti, diffikultà biex iżzomm l-awrina
- deni, sintomi bħal tal-influwenza, uġiġh, thossok 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 (meningoencefalite erpetika) inklużi każijiet fatali
- infezzjonijiet ta' feriti
- infezzjonijiet ġodda jew attivati mill-ġdid ta' ċitomegalovirus
- infezzjonijiet attivati mill-ġdid tal-virus tal-epatite B
- kancers sekondarji inkluża lewkimja
- għadd imnaqqas ta' ċelluli tad-demem (panċitopenija, anemija, lewkopenija)
- dbabar ħomor taħt il-ġilda
- dijabete insipidus (sintomi jinkludu żieda fl-għamil tal-awrina u thossok bil-għatx), livell baxx ta' potassium fid-demem
- bidliet fil-burdata, allucinazzjoni
- paraliżi parzjali, bidla fis-sens tax-xamm
- indeboliment fis-smiġh, infezzjoni fil-parti tan-nofs tal-widna
- palpatazzjonijiet (meta inti tista' thoss qalbek thabbat), 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, zbroff fil-ġilda, ġilda tiħmar u tuġġha, raxx sever b'nefha fil-ġilda (inklużi l-keff tal-id u l-pala tas-sieq)
- żieda fis-sensittività għadd-dawl tax-xemx, urtikarja (horriqija), żieda fil-ħruġ tal-għaraq, bidla fil-kulur tal-ġilda
- diffikultà biex tagħmel l-awrina
- ħruġ ta' demem mill-vaġina, irritazzjoni fil-vaġina, menstruazzjoni li ma sseħħx jew tkun qawwiya, uġiġh fis-sider, impotenza sesswali
- roġħda, nefha fil-wiċċ, bidla fil-kulur tal-ilsien, għatx, disturb fis-snien
- għajnejn xotti

Temodal trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar 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](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

**5. Kif taħzen Temodal**

Żomm din il-medicina 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 gurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2°C – 8°C).

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

Is-soluzzjoni rrikostitwita m'għandhiex tintuża jekk tiflew il-kulur jew jidher xi frak.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadex 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 jithallat, 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-ħġieg, b'tapp tal-gomma butyl u sigill 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:

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dproc\_belux@msd.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.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  
dproc\_belux@msd.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 45610)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 446 57 00  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

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

Wiehed 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 sterilizzati. Is-soluzzjoni li tiffirma jkun fiha 2.5 mg/ml TMZ. Il-kunjetti għandhom jiġu mdawrin bil-mod u ma jithawdux. Is-soluzzjoni għandha tiġi miflija u kwalunkwe kunjett li jkun fih xi frak m'għandux jintuża. Il-prodott li jkun gie mħallat għandu jintuża fi żmien 14-il siegħa, inkluż il-ħin għall-infużjoni.

Volum sa 40 ml tas-soluzzjoni mħallta għandu jingħibed, skond id-doża totali ordnata u ttrasferit go borża ta' l-infużjoni vojta ta' 250 ml (PVC jew poljolefin). Il-pajp tal-pompa għandu jitwaħħal mal-borża, it-tubi mlahalha 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 medċinali m'għandux jithallat ma' prodotti medċinali oħrajn jew jingħata fl-istess tubi li ntużaw għal infużjoni oħra.

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