

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Temozolomide Sandoz 5 mg kapsuli ibsin.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebbsa fiha 5 mg ta' temozolomide.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kapsula iebbsa fiha 168 mg ta' anhydrous lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebbsa (kapsula).

Il-kapsuli ibsin għandhom il-parti prinċipali kulur abjad, b'għatu kulur aħdar, u ttimbrati b'inka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b'"TMZ". Il-parti prinċipali hija ttimbrata b'"5".

Kull kapsula iebbsa hija twila madwar 15.8 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Temozolomide Sandoz huwa indikat għall-kura ta':

- pazjenti adulti bi glioblastoma multiforme li tkun għada kemm giet iddijanostikata flimkien ma' radjoterapija (RT) u wara bħala monoterapija,
- tfal b'età minn tliet snin 'il fuq, adoloxxenti u pazjenti adulti bi glijoma malinna, bħal glioblastoma multiforme jew astrocitoma anaplastika, li jergħu jirkadu jew li jkollhom avvanz tal-marda wara terapija ta' livell normali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Temozolomide Sandoz 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

Temozolomide Sandoz jingħata flimkien ma' radjoterapija fokali (fażi konkomittanti) segwit b'mhux aktar minn 6 ċikli ta' monoterapija ta' temozolomide (TMZ) (fażi ta' monoterapija).

Fażi konkomittanti

TMZ jingħata b'mod orali b'doża ta' 75 mg/m² kuljum għal 42 jum flimkien ma' radjoterapija fokali (60 Gy mogħtija fi 30 frazzjoni) Mhux irrakkomandat li jitnaqqsu d-doži, izda 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' jtkompla tul il-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-demmm għandu jinkiseb kull ġimgħa. L-għoti ta' TMZ għandu jitwaqqaf temporanjament jew għal kollox waqt il-faži meta jkunu qed jingħataw flimkien skont il-kriterji ta' tossiċità ematoloġika u mhux ematoloġika kif jidher fit-Tabella 1

Tabella 1. Interruzzjoni jew twaqqif tad-dożagġ tat-TMZ meta r-radjuoterapija tingħata fl-istess hin ma' TMZ		
Tossiċità	Interruzzjoni ta' TMZ ^a	Twaqqif ta' TMZ
Għadd assolut ta' newtrofili	≥ 0.5 u $< 1.5 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Għadd ta' tromboċiti	≥ 10 u $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC (hlief għal alopeċja, tqalligh u rimettar)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 jew 4

a: Il-kura b'TMZ mogħti b'mod konkormittanti tista' titkompla meta jiġu sodisfatti 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 tintemm il-faži konkormittanti ta' TMZ + RT, TMZ jibqa' jingħata sa 6 ċikli ta' kura ta' monoterapija. Id-doża f'Ċiklu 1 (monoterapija) hija 150 mg/m^2 darba kuljum għal 5 ijiem segwiti minn 23 jum mingħajr kura. Fil-bidu ta' Ċiklu 2, id-doża tiżdied għal 200 mg/m^2 jekk it-tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC għal Ċiklu 1 tkun Grad ≤ 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 giet miżjuda f'Ċiklu 2, m'għandux ikun hemm zieda fid-doża fiċ-ċikli sussegwenti. Ladarba id-doża tkun giet miżjuda, tinżamm għal 200 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 jiġu applikati skont it-Tabelli 2 u 3.

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

Tabella 2. Il-livelli tad-doża ta' TMZ għall-kura bħala monoterapija		
Livell tad-doża	Doża ta' TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{jum}$)	Rimarki
- 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

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

a: Il-livelli tad-doża ta' TMZ huma elenkati fit-Tabella 2.

b: TMZ għandu jitwaqqaf jekk:

- livell tad-doża -1 (100 mg/m^2) xorta waħda jirriżulta f'tossiċità mhux aċċettabbli
- l-istess tossiċità mhux ematoloġika ta' Grad 3 (hlief għal alopeċja, tqalligh, rimettar) terġa' ssehh wara tnaqqis fid-doża.

Pazjenti adulti u pedjatriċi minn 3 snin 'il fuq bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Ċiklu ta' kura huwa magħmul minn 28 jum. F'pazjenti li qabel ma kinux ikkurati bil-kimoterapija, TMZ jittiehed mill-halq f'doża ta' 200 mg/m² darba kuljum għall-ewwel 5 ijiem, segwiti minn 23 jum ta' interruzzjoni mill-kura (total ta' 28 jum). F'pazjenti li qabel kienu qegħdin jiġu kkurati bil-kimoterapija, id-doża tal-bidu hija 150 mg/m² darba kuljum, li tiżdied fit-tieni ċiklu għal 200 mg/m² kuljum, għal 5 ijiem jekk ma jkunx hemm tossiċità ematoloġika (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti ta' 3 snin jew aktar, TMZ jintuża biss f'każ ta' glijoma malinna rikorrenti jew progressiva. L-esperjenza f'dawn it-tfal hija limitata hafna (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' TMZ fit-tfal ta' taht it-3 snin ma gewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Pazjenti b'indeboliment epatiku jew renali

Il-farmakokinetiċi ta' TMZ kienu komparabbli f'pazjenti b'funzjoni epatika normali u f'dawk b'indeboliment epatiku hafif jew moderat. M'hemmx dejta disponibbli dwar l-għoti ta' TMZ f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju (Child's Class C) jew b'indeboliment renali. Fuq il-bażi tal-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' TMZ, mhuwiex probabbli li jkun meħtieġ naqqis fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku serju jew bi kwalunkwe grad ta' indeboliment renali. Madankollu, għandha tintuża l-kawtela meta TMZ jingħata f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti anzjani

Fuq il-bażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti ta' età bejn 19-78 sena, l-eliminazzjoni ta' TMZ mhijiex affettwata mill-età. Madankollu, jidher li pazjenti anzjani (> 70 sena) għandhom riskju akbar li jkollhom newtopenija u tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Temozolomide Sandoz kapsuli ibsin għandhom jittiehdu meta wiehed ikun fi stat sajjem.

Il-kapsuli għandhom jinbelghu shah ma' tazza ilma u m'għandhomx jinfethu jew jiġu magħmudin.

Jekk isehh rimettar wara l-għoti tad-doża, it-tieni doża m'għandhiex tingħata dakinhar.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata 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 riattivazzjoni tal-infezzjonijiet

Infezzjonijiet opportunistiċi (bħal pneumonja *Pneumocystis jirovecii*) u riattivazzjoni tal-infezzjonijiet (bħall-HBV, CMV) gew osservati matul il-kura b'TMZ (ara sezzjoni 4.8).

Meningoenċefalite herpetika

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

Pnewmonja bi *Pneumocystis jirovecii*

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

Jista' jkun hemm aktar każijiet ta' PCP meta TMZ jingħata għal kors ta' dożaġġ itwal. Madankollu, il-pazjenti kollha li jirċievu TMZ, l-aktar daww li jkunu qed jirċievu steroidi, għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib għall-iżvilupp ta' 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

Ġiet irrapportata epatite minhabba riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV), li f'xi każijiet irriżultat f'mewt. Qabel ma tinbeda l-kura f'pazjenti b'seroloġija tal-epatite B pożittiva (inklużi daww b'marda attiva) għandhom jiġu kkonsultati esperti fil-mard tal-fwied. Waqt il-kura l-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati u ġestiti b'mod xieraq.

Tossiċità fil-fwied

Ħsara fil-fwied, li tinkludi insuffiċjenza fatali tal-fwied, kienet irrapportata 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 ġimghat jew aktar wara l-aħħar kura b'temozolomide.

Tumuri malinni

Każijiet tas-sindromu majelodisplastiku u tumuri malinni sekondarji, inkluż lewkimja majelojde ġew irrapportati b'mod rari ħafna (ara sezzjoni 4.8).

Kura kontra t-tqalligh

Dardir u rimettar huma assoċjati b'mod komuni ħafna ma' TMZ.
Kura kontra t-tqalligh tista' tingħata qabel jew wara li jingħata TMZ.

Pazjenti adulti li jkunu għadhom kif ġew iddijanostikati bi glioblastoma multiforme

Kura biex tilqa' għat-tqalligh hija rakkomandata qabel l-ewwel doża tal-faży konkomitanti u hija rakkomandata ħafna waqt il-faży ta' monoterapija.

Pazjenti bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Pazjenti li fiċ-ċikli ta' kura preċedenti, esperjenzaw rimettar qawwi (Grad 3 jew 4) jista' jkollhom bżonn ta' 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-dożaġġ, għandhom jintlaħqu dawn il-parametri tal-laboratorju li ġejjin: $ANC \geq 1.5 \times 10^9/l$ 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 ġimgha sakemm l-ANC ikun $> 1.5 \times 10^9/l$ u l-għadd tal-plejtlets ikun $> 100 \times 10^9/l$. Jekk l-ANC jaqsa għal $< 1.0 \times 10^9/l$ jew l-għadd tal-plejtlets ikun $< 50 \times 10^9/l$ waqt xi ċiklu, iċ-ċiklu li jkun imiss għandu jitnaqqas b'livell wieħed tad-doża (ara sezzjoni 4.2). Il-livelli tad-doži jinkludu 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 , u 200 mg/m^2 . L-inqas doża rakkomandata hija ta' 100 mg/m^2 .

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx esperjenza klinika bl-użu ta' TMZ fi tfal iżgħar minn 3 snin. L-esperjenza fi tfal akbar u fl-adoloxxenti 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 fl-età. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni speċjali meta TMZ jingħata lil pazjenti anzjani.

Pazjenti nisa

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

Pazjenti rġiel

Irgħiel li jkunu qegħdin jiġu trattati b'TMZ huma rrakkomandati biex ma jkollhomx tfal għal mill-anqas 3 xhur wara li jkunu rievew l-aħħar doża u biex jieħdu parir dwar il-krijokonservazzjoni tal-isperma qabel il-kura (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 dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Fi studju separat ta' Fażi I, l-għoti ta' TMZ ma' ranitidine ma wassalx għal tibdil fl-ammont ta' assorbiment ta' temozolomide jew fl-esponiment għall-metabolit attiv tiegħu monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC).

L-ghoti ta' TMZ mal-ikel irriżulta fi tnaqqis ta' 33 % fis- C_{max} u fi tnaqqis ta' 9 % fl-erja taht il-kurva (AUC).

Billi ma jistax ikun eskluż li t-tibdil f' C_{max} huwa klinikament sinifikanti, Temozolomide Sandoz għandu jittiehed mhux mal-ikel.

Fuq il-bażi tal-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fi provi ta' fażi II, l-ghoti flimkien ta' dexamethasone, prochlorperazine, phenytoin, carbamazepine, ondansetron, antagonisti tar-riċettur ta' H₂, jew phenobarbital ma biddilx l-eliminazzjoni ta' Ta' TMZ. L-ghoti flimkien ma' valproic acid kien assoċjat ma' tnaqqis żgħir iżda statistikament rilevanti fl-eliminazzjoni ta' TMZ.

Ma sar l-ebda studju biex jistabbilixxi l-effett ta' TMZ fuq il-metaboliżmu jew l-eliminazzjoni ta' prodotti mediċinali oħrajn. Madankollu, billi TMZ ma jgħaddix minn metaboliżmu tal-fwied u ma tantx jehel mal-proteini, mhuwiex probabbli li jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali oħrajn (ara sezzjoni 5.2).

L-użu ta' TMZ flimkien ma' sustanzi majelosoppressivi oħrajn jista' jżid il-possibbiltà 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/m² TMZ, kienu murija teratoġenicità u/jew tal-effett tossiku fuq il-fetu (ara sezzjoni 5.3). Temozolomide Sandoz m'għandux jingħataw lil nisa tqal. Jekk l-użu waqt it-tqala jkun ikkunsidrat, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk TMZ jigi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem; għaldaqstant, it-treddigh għandu jitwaqqaf meta jkun hemm l-ghoti tal-kura b'TMZ.

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Nisa li jistgħu jgħorġu 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 jkunu qegħdin jiġu kkurati għandhom jużaw miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni u jingħataw parir biex ma jkollhomx tfal għal mill-anqas 3 xhur wara l-aħħar doża, u biex jieħdu parir dwar il-krijokonservazzjoni tal-isperma qabel il-kura minhabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minhabba l-kura 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 gheja u ngħas (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Esperjenza ta' provi kliniċi

F'pazjenti ttrattati b'TMZ fi provi kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu nawwsja, rimettar, stitikezza, anoreksja, ugiġh ta' ras, għeja, konvulżjonijiet, u raxx. Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi ġew irrapportati b'mod komuni; il-frekwenza tas-sejbiet tal-laboratorju ta' Grad 3-4 hija ppreżentata 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 seven 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 (≥ 1/10); Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); Mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); Rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); Rari hafna (< 1/10,000); Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma minn iżgħar skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni:	Infezzjonijiet, herpes zoster, faringite ^a , kandidjażi fil-ħalq
Mhux komuni:	Infezzjoni opportunistika (inkluża PCP), sepsis [†] , meningoencefalite erpetika [†] , infezzjoni b'CMV, attivazzjoni mill-ġdid ta' CMV, virus tal-epatite B [†] , herpes simplex, attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjoni, infezzjoni f'ferita, gastroenterite ^b
Neplazmi beñnini, malinni u daww mhux speċifikati	
Mhux komuni:	Sindrome mijelodisplastiku (MDS - <i>myelodysplastic syndrome</i>), tumuri malinni sekondarji, inkluża lewkimja mijelojd
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni:	Newtropenija bid-deni, newtropenija, tromboċitopenija, limfopenija, lewkopenija, anemija
Mhux komuni:	Panċitopenija li tiehu fit-tul, anemija aplastika [†] , panċitopenija, petekje
Disturbi fis-sistema immuni	

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Komuni:	Reazzjoni allergika
Mhux komuni:	Anafilassi
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni:	Cushingoid ^c
Mhux komuni:	Dijabete insipidus
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna:	Anoreksja
Komuni:	Iperglicemija
Mhux komuni:	Ipokalmija, zieda fl-alkaline phosphatase
Disturbi psikjatriċi	
Komuni:	Aġitazzjoni, amnesija, depressjoni, ansjetà, konfużjoni, insomnja
Mhux komuni:	Disturb fl-imġiba, burdata timbidel malajr, allucinazzjoni, apatija
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna:	Konvulżjonijiet, emiparesi, afasja/disfasja, uġiġh ta' ras
Komuni:	Atassja, bilanċ indebolit, konjizzjoni indebolita, konċentrazzjoni indebolita, koxjenza mnaqqsa, sturdament, ipoestesija, memorja indebolita, disturb newrologiku, newropatija ^d , parestesija, hedla 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
Disturbi fl-ġhajnejn	
Komuni:	Emijanopja, vista mċajpra, disturb fil-vista ^e , difett fil-kamp viżiv, diplopja, uġiġh fl-ġhajn
Mhux komuni:	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, ġhajnejn xotti
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Truxija ^f , vertiġini, tinnitus, uġiġh fil-widna ^g
Mhux komuni:	Indeboliment fis-smiġh, iperakużi, otite medja
Disturbi fil-qalb	
Mhux komuni:	Palpitazzjoni
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Emorraġija, emboliżmu fil-pulmun, trombozi fil-vini tal-fond, pressjoni għolja
Mhux komuni:	Emorraġija ċerebrali, fwawar, fwawar ta' shana
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Komuni:	Pulmonite, qtugħ ta' nifs, sinožite, bronkite, sogħla, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs
Mhux komuni:	Insuffiċjenza respiratorja [†] , pulmonite tal-interstizju/pulmonite, fibrozi fil-pulmun, kongestjoni fl-imnieher
Disturbi gastrointestinali	
Komuni ħafna:	Dijarea, stitikezza, nawsja, rimettar
Komuni:	Stomatite, uġiġħ fl-addome ^h , dispepsja, disfaġja
Mhux komuni:	Distenzjoni tal-addome, inkontinenza tal-ippurgar, disturb gastrointestinali, murliti, ħalq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Mhux komuni:	Insuffiċjenza tal-fwied [†] , ħsara fil-fwied, epatite, kolestasi, iperbilirubinimja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni ħafna:	Raxx, alopeċja
Komuni:	Eritema, ġilda xotta, ħakk
Mhux komuni:	Nekrolisi tossika tal-epidermide, sindrome ta' Stevens-Johnson, angjoedima, eritema multiforme, eritroderma, il-ġilda taqa' qxur qxur, reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għad-dawl, urtikarja, eksantema, dermatite, żieda fil-ħruġ tal-gharaq, pigmentazzjoni mhux normali
Mhux magħrufa:	Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>)
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni:	Mijopatija, dgħufija fil-muskoli, artralġja, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ muskoluskelettriku, mijalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	
Komuni:	Żieda fil-frekwenza tal-awrina, inkontinenza tal-awrina
Mhux komuni:	Disurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni:	Emorraġija mill-vaġina, menorraġja, amenorrea, vaginite, uġiġħ fis-sider, impotenza
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna:	Għeja
Komuni:	Deni, sintomi bħal tal-influwenza, astenja, telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard, uġiġħ, edima, edima periferali ⁱ
Mhux komuni:	Aggravar tal-kondizzjoni, roġħda esagerata flimkien ma' deni u tkexxix ta' bard, edima fil-wieċ, bidla fil-kulur fl-ilsien, għatx, disturb fis-snien
Investigazzjonijiet	

<i>Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide</i>	
Komuni:	Żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied ^j , tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż
Mhux komuni:	Żieda ta' gamma-glutamyltransferase
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni:	Korriment ikkawżat minn radjazzjoni ^k

^a Tinkludi farnigite, faringite tal-immieher u l-faringi, faringite kkawżata minn Streptokokki

^b Tinkludi gastroenterite, gastroenterite kkawżata minn virus

^c Tinkludi cushingoid, sindrome ta' Cushing

^d Tinkludi newropatija, newropatija periferali, polinewropatija, newropatija periferali tas-sensi, newropatija periferali motorja

^e Tinkludi indeboliment fil-vista, disturb fl-għajnejn

^f Tinkludi truxija, truxija bilaterali, truxija newrosensorja, truxija unilaterali

^g Tinkludi uġigh fil-widna, skumdità fil-widna

^h Tinkludi uġigh fl-addome, uġigh fil-parti t'isfel tal-addome, uġigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, skumdità fl-addome

ⁱ Tinkludi edima periferali, nefha periferali

^j Tinkludi żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-enzimi tal-fwied

^k Tinkludi korriment ikkawżat minn radjazzjoni, korriment fil-gilda kkawżat minn radjazzjoni

[†] Inkluzi każijiet b'riżultat fatali

Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif giet iddijanjosjokata

Riżultati tal-laboratorju

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

Glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Riżultati tal-laboratorju

Tromboċitopenija u newtropenija ta' Grad 3 jew 4 sehhew fi 19 % u fi 17 % , rispettivament, tal-pazjenti kkurati għal glijoma malinna. Dan wassal għal rikoveru l-isptar u/jew waqfien ta' TMZ fi 8 % u f'4 % , rispettivament. Majelosuppressjoni kienet prevedibbli (normalment fl-ewwel fit cikli, bin-nadir ikun bejn Jum 21 u Jum 28), u l-irkupru kien wiehed mgħaġġel, normalment fi żmien 1-2 ġimgħat. Ma giet osservata ebda evidenza ta' majelosuppressjoni kumulattiva. Il-preżenza ta' tromboċitopenija tista' żżid ir-riskju ta' emorraġija, u l-preżenza ta' newtropenija jew ta' lewkopenija tista' żżid ir-riskju ta' infezzjoni.

Sess

F'analizi bil-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, ta' esperjenza bi prova klinika kien hemm 101 mara u 169 raġel li għalihom, il-valuri l-aktar baxxi tan-newtrofili kienu disponibbli u 110 nisa u 174 raġel li għalihom kien disponibbli l-għadd nadir tal-plejtlits. Kien hemm rati oġhla ta' newtropenija ta' Grad 4 (ANC < 0.5 x 10⁹/l), 12 % vs 5 %, u tromboċitopenija (< 20 x 10⁹/l), 9 % vs 3 % fin-nisa vs l-irġiel fl-ewwel ciklu tat-terapija. F'sett ta' dejta għal glijoma rikorrenti b'400 suġġett, newtropenija ta' Grad 4 sehhew fi 8 % tan-nisa vs 4 % tas-suġġetti rġiel u tromboċitopenija ta' Grad 4 fi 8 % tan-nisa vs 3 %

tas-suġġetti rġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija. Studji għal glijoma rikorrenti b'288 suġġett, newtropenija ta' Grad 4 seħhet fi 1 % tan-nisa vs 0 % tas-suġġetti rġiel u tromboċitopenija ta' Grad 4 fi 8 % tan-nisa vs 3 % tas-suġġetti rġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Doži ta' 500, 750, 1,000, u 1,250 mg/m² (doża totali kull ċiklu matul 5 ijiem) ġew evalwati klinikament f'pazjenti. It-tossiċità ta' limitazzjoni tad-doża kienet ematoloġika u ġiet irrapportata ma' kwalunkwe doża iżda hija mistennija li tkun iktar serja b'doži aktar qawwijin. Doża eċċessiva ta' 10,000 mg (doża totali f'ċiklu wieħed, matul 5 ijiem) ittiehdet minn pazjent u r-reazzjonijiet avversi rrapportati 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 soppressjoni tal-mudullun, b'infezzjoni jew mingħajr infezzjoni, li f'xi każijiet kienu serji u fit-tul u li wasslu għall-mewt. Fil-każ ta' doża eċċessiva, hija meħtieġa evalwazzjoni ematoloġika. Għandhom jiġu pprovduti miżuri ta' appoġġ kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti antineoplastiċi – Sustanzi ta' alkalizzazzjoni oħrajn, Kodiċi ATC: L01AX03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif ġiet iddijanostikata

Total ta' 573 pazjent intgħażlu b'mod randomizzat sabiex jirċievu jew TMZ + RT (n=287) jew RT wahdu (n=286). Il-pazjenti fil-fergħa ta' TMZ + RT irċewew TMZ (75 mg/m²) darba kuljum b'mod konkomittanti, sa mill-ewwel jum ta' RT sal-aħħar jum ta' RT għal 42 jum (sa mhux aktar minn 49 jum). Dan kien segwit b'monoterapija ta' TMZ (150 – 200 mg/m²) f'Jiem 1 – 5 ta' kull ċiklu ta' 28 jum sa 6 ċikli, li bdew 4 ġimgħat wara li ntemmet RT. Pazjenti fil-fergħa tal-kontroll inġhataw RT biss. Waqt it-terapija bl-RT u b'dik ikkombinata ma' TMZ kienet meħtieġa terapija biex tilqa' għall-pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ inghata bhala terapija ta' salvataġġ fil-fażi ta' follow-up f' 161 pazjent mill-282 (57 %) fil-fergħa b'RT wahdu, u f' 62 pazjent mill-277 (22 %) fil-fergħa ta' TMZ + RT.

Il-proporzjon tal-periklu (HR) għas-sopravivenza ġenerali kien 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' monoterapija ta' TMZ fil-kura ta' pazjenti bi glioblastoma multiforme li kienet għadha kif giet iddijanjustikata wasslet għal titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza ġenerali (OS) meta mqabbel ma' RT wahda (Figura 1).

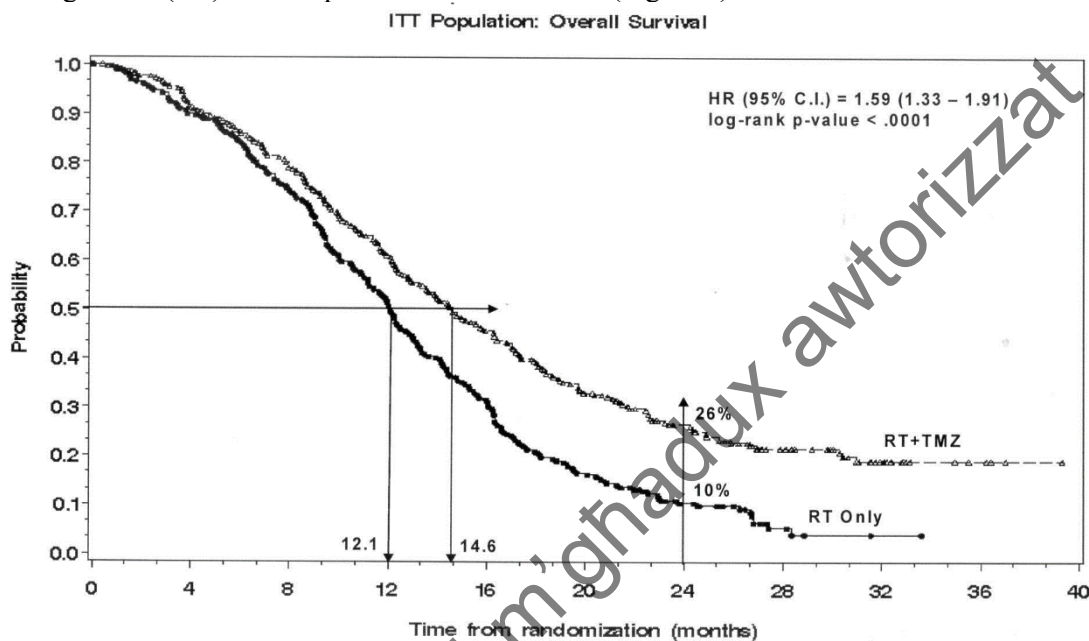


Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza ġenerali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata)

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 tal-prestazzjoni ta' Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressiva jew rikorrenti wara kirurgija u RT, kienet ibbażata fuq żewġ provi kliniċi b' TMZ orali. Wahda kienet prova mhux komparattiva f' 138 pazjent (29 % irċewew kemoterapija qabel), u l-oħra kienet prova randomizzata ikkontrollata b'mod attiv ta' TMZ vs procarbazine f'total ta' 225 pazjent (67 % irċewew trattament qabel bil-kemoterapija bbażata fuq nitrosourea). Fiż-żewġ provi, il-punt ta' tmiem primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) kif definita minn skens tal-MRI jew minn aggravar newroloġiku. 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 skens tal-MRI kienet ta' 8 %.

Fil-prova randomizzata ikkontrollata b'mod attiv, il-PFS wara 6 xhur kien ferm akbar 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 $p = 0.33$). Wara 6 xhur, il-porzjon tal-pazjenti li baqgħu hajjin kien ferm oghla fil-fergħa ta' TMZ (60 %) meta mqabbel mal-fergħa ta' procarbazine (44 %) (chi-square $p = 0.019$). F'pazjenti li ngħataw il-kemoterapija qabel, il-benefiċċju kien indikat f'dawk b'KPS ta' ≥ 80 .

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

Astrocitoma anaplastika rikorrenti

Fi prova b'iktar minn ċentru wieħed, prospettiva ta' fażi II li evalwat is-sigurtà u l-effikaċja ta' TMZ orali fit-trattament ta' pazjenti b'astrocitoma anaplastika wara l-ewwel rikaduta, wara 6 xhur il-PFS kien ta' 46 %. Il-PFS medjan kien ta' 5.4 xhur. Il-medjan tas-sopravivenza totali kien ta' 14.6 xhur. Ir-rata ta' rispons, ibbażata fuq il-valutazzjoni tal-reviżur ċentrali, kienet ta' 35 % (13 CR u 43 PR) għall-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata (ITT) $n=162$. Fi 43 pazjent, ġie rrapportat mara stabbli. Is-sopravivenza mingħajr episodji wara 6 xhur għall-popolazzjoni ITT kienet ta' 44 % b'medjan ta' sopravivenza mingħajr episodji ta' 4.6 xhur, li kien simili għar-riżultati tas-sopravivenza mingħajr progressjoni. Għall-popolazzjoni eliġibbli għall-istologija, ir-riżultati tal-effikaċja kienu simili. Li jintlaħaq rispons oġġettiv radjoloġiku jew li jinżamm l-istatus mingħajr progressjoni, kien assoċjat ħafna ma' kemm inżammet jew tjiebet il-kwalità tal-ħajja.

Popolazzjoni pedjatrika

TMZ orali kien studjat f'pazjenti pedjatriċi (età 3-18-il sena) bi għajna rikorrenti taz-zokk ċentrali tal-moħħ jew b'astrocitoma 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 huwa maħsub li huwa l-ispeċi attiv li jagħmel l-alkalizzazzjoni. Iċ-ċitotossicità ta' MTIC hija maħsuba li ġejja primarjament mill-alkalizzazzjoni tad-DNA, l-aktar fil-pożizzjonijiet O⁶ u N⁷ ta' guanine. Fir-rigward tal-AUC ta' TMZ, l-esponiment għal MTIC u AIC huwa 2.4 % u 23 %, rispettivament. *In vivo* it- $t_{1/2}$ ta' MTIC kien simili għal dak ta' TMZ, 1.8 siegħa.

Assorbiment

Wara l-ġoti 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 siegħa). Wara li jingħata mill-ħalq, TMZ tikkettat b'¹⁴C, il-medja tal-ammont ta' ¹⁴C fl-ippurgar aktar minn 7 ijiem wara d-doża kienet 0.8% li tindika assorbiment komplet.

Distribuzzjoni

TMZ juri li 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 jaqşam malajr mill-barriera ta' bejn id-demm u l-moħħ u jinstab fis-CSF. Il-fatt li jippenetra fis-CSF ġie kkonfermat f'pazjent wieħed; l-esponiment għal CSF fuq il-bażi tal-AUC ta' TMZ kien ta' madwar 30 % ta' dak fil-plażma, li huwa konsistenti mad-dejta mill-annimali.

Eliminazzjoni

Il-half-life ($t_{1/2}$) fil-plażma huwa ta' madwar 1.8 siegħa. Il-mod ewlieni tal-eliminazzjoni ta' ¹⁴C huwa dak renali. Wara għoti orali, madwar 5 % sa 10 % tad-doża tiġi rkuprata mhux mibdula mill-awrina fi

żmien 24 siegħa, u l-bqija tiġi eliminata bħala aċidu temozolomide, 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC) jew metaboliti polari mhux identifikati.

Il-konċentrazzjonijiet tal-plażma jiżdiedu b'mod relatat mad-doża. It-tneħħija mill-plażma, il-volum tad-distribuzzjoni u l-half-life huma indipendenti mid-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Analizi tal-farmakokinetiċi ta' TMZ ibbażata fuq il-popolazzjoni uriet 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 jixbhu lil dawg osservati f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali.

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

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

Saru studji dwar it-tossiċità fuq ċiklu wiehed (dożaġġ ta' 5 ijiem, 23 jum mingħajr trattament), 3- u 6-ċikli fuq il-firien u l-klieb. Il-miri primarji tat-tossiċità nkludew il-mudullun, is-sistema limforettikulari, it-testikoli u l-apparat gastro-intestinali u, f'doži aktar qawwija, li kienu letali għal 60 % sa 100 % tal-firien u l-klieb ittestjati, sehhet deġenerazzjoni tar-retina. Kien hemm evidenza li l-biċċa l-kbira tat-tossiċità kienet riversibbli, hlief f'episodji avversi fis-sistema riproduttiva tal-irġiel u fid-deġenerazzjoni tar-retina. Madankollu, minhabba 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 tqisix li għandha rilevanza klinika.

TMZ huwa sustanza *alkylating* embrijotossika, teratogenika, u ġenotossika. 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-tossiċità. Varjeta' ta' neoplażmi, li jinkudu karċinomi mammarij, keratokantoma tal-ġilda u *basal cell adenoma* kienu osservati fi studju ta' 6 ċikli fuq il-firien, filwaqt li l-ebda tumor jew tibdil pre-neoplastiku ma kien evidenti fi studji fuq il-klieb. Il-firien jidhru li huma partikolarment sensitivi għall-effetti onkoġeniċi ta' TMZ, bl-ewwel tumuri jseħħu fi żmien 3 xhur mid-dożaġġ tal-bidu. Il-perijodu ta' *latency* huwa qasir hafna, anke għal sustanzi ta' alkalizzazzjoni.

Ir-riżultati ta' testijiet ta' aberrazzjoni tal-kromożomi tal-Ames/salmonella u l-Limfoċit tad-Demm Periferali Uman (HPBL) urew rispons pozittiv għall-mutaġenicità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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)
Yellow iron oxide (E 172)
Indigo carmine (E 132)
Ilma

Linka tal-istampar:

Shellac

Black iron oxide (E 172)

Potassium hydroxide

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Flixxun

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali.

Żomm il-flixxien magħluqin sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Qartas

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Flixxun

Fliexken tal-ħġieġ kulur ambra ta' Tip III b'tapp tal-polypropylene li ma jinfetħx mit-tfal u li fihom 5 jew 20 kapsula iebsa.

Il-fliexken fihom pawċ għal dessikant.

Il-kartuna fiha flixxun wiehed.

Qartas

Qartas tal-poliester/aluminju/polietilene (PET/alu/PE).

Kull qartas fih 1 kapsula iebsa.

Daqs tal-pakkett ta' 5 jew 20 kapsula iebsa ssiġillati individwalment fi qratas.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-kapsuli m'għandhomx jinfetħu. Jekk il-kapsula jiġrilha l-ħsara, il-kuntatt tal-kontenut tat-trab mal-ġilda, mal-membrani mukużi jew mal-ġajnejn għandu jiġi evitat. Jekk Temozolomide Sandoz jiġi f'kuntatt mal-ġilda jew mal-mukoża, għandu jitlaħlaħ mill-ewwel u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma.

Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir parir bex iżommu l-kapsuli fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal, preferibbilment f'armarju maqful. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/617/001
EU/1/10/617/002
EU/1/10/617/025
EU/1/10/617/026

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Marzu 2010
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Novembru 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Temozolomide Sandoz 20 mg kapsuli ibsin.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebbsa fiha 20 mg ta' temozolomide.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kapsula iebbsa fiha 14.6 mg ta' anhydrous lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebbsa (kapsula).

Il-kapsuli ibsin għandhom il-parti prinċipali kulur abjad, b'għatu kulur isfar u huma ttimbrati b'inka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b'"TMZ". Il-parti prinċipali hija ttimbrata b'"20".

Kull kapsula iebbsa hija twila madwar 11.4 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Temozolomide Sandoz huwa indikat għall-kura ta':

- pazjenti adulti bi glioblastoma multiforme li tkun għada kemm giet iddijanostikata flimkien ma' radjuterapija (RT) u wara bħala monoterapija,
- tfal b'età minn tliet snin 'il fuq, adoloxxenti u pazjenti adulti bi glijoma malinna, bħal glioblastoma multiforme jew astrocitoma anaplastika, li jergħu jirkadu jew li jkollhom avvanz tal-marda wara terapija ta' livell normali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Temozolomide Sandoz għandu jiġi preskritt biss minn tobba b'esperjenza fil-kura onkologika 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

Temozolomide Sandoz jingħata flimkien ma' radjuterapija fokali (fażi konkomittanti) segwit b'mhux aktar minn 6 cikli ta' monoterapija ta' temozolomide (TMZ) (fażi ta' monoterapija).

Fażi konkomittanti

TMZ jingħata b'mod orali b'doża ta' 75 mg/m² kuljum għal 42 jum flimkien ma' radjuterapija fokali (60 Gy mogħtija fi 30 frazzjoni) Mhux irrakkomandat li jitnaqqsu d-doži, izda 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' jtkompla tul il-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 temporanjament jew għal kollox waqt il-faži meta jkun qed jingħataw flimkien skont il-kriterji ta' tossiċità ematoloġika u mhux ematoloġika kif jidher fit-Tabella 1

Tabella 1. Interruzzjoni jew twaqqif tad-dożagġ tat-TMZ meta r-radjuoterapija tingħata fl-istess hin ma' TMZ		
Tossiċità	Interruzzjoni ta' TMZ ^a	Twaqqif ta' TMZ
Għadd assolut ta' newtrofili	≥ 0.5 u $< 1.5 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Għadd ta' tromboċiti	≥ 10 u $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC (hlief għal alopeċja, tqalligh u rimettar)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 jew 4

a: Il-kura b'TMZ mogħti b'mod konkumittanti tista' titkompla meta jiġu sodisfatti 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 tintemm il-faži konkumittanti ta' TMZ + RT, TMZ jibqa' jingħata sa 6 ċikli ta' kura ta' monoterapija. Id-doża f'Ċiklu 1 (monoterapija) hija 150 mg/m^2 darba kuljum għal 5 ijiem segwiti minn 23 jum mingħajr kura. Fil-bidu ta' Ċiklu 2, id-doża tiżdied għal 200 mg/m^2 jekk it-tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC għal Ċiklu 1 tkun Grad ≤ 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 giet miżjuda f'Ċiklu 2, m'għandux ikun hemm zieda fid-doża fiċ-ċikli sussegwenti. Ladarba id-doża tkun giet miżjuda, tinżamm għal 200 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 jiġu applikati skont it-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 it-Tabella 3.

Tabella 2. Il-livelli tad-doża ta' TMZ għall-kura bħala monoterapija		
Livell tad-doża	Doża ta' TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{jum}$)	Rimarki
- 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

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

a: Il-livelli tad-doża ta' TMZ huma elenkati fit-Tabella 2.

b: TMZ għandu jitwaqqaf jekk:

- livell tad-doża -1 (100 mg/m^2) xorta waħda jirriżulta f'tossiċità mhux aċċettabbli
- l-istess tossiċità mhux ematoloġika ta' Grad 3 (hlief għal alopeċja, tqalligh, rimettar) terġa' ssehh wara tnaqqis fid-doża.

Pazjenti adulti u pedjatriċi minn 3 snin 'il fuq bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Ċiklu ta' kura huwa magħmul minn 28 jum. F'pazjenti li qabel ma kinux ikkurati bil-kimoterapija, TMZ jittiehed mill-halq f'doża ta' 200 mg/m² darba kuljum għall-ewwel 5 ijiem, segwiti minn 23 jum ta' interruzzjoni mill-kura (total ta' 28 jum). F'pazjenti li qabel kienu qegħdin jiġu kkurati bil-kimoterapija, id-doża tal-bidu hija 150 mg/m² darba kuljum, li tiżdied fit-tieni ċiklu għal 200 mg/m² kuljum, għal 5 ijiem jekk ma jkunx hemm tossiċità ematoloġika (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti ta' 3 snin jew aktar, TMZ jintuża biss f'każ ta' glijoma malinna rikorrenti jew progressiva. L-esperjenza f'dawn it-tfal hija limitata hafna (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' TMZ fit-tfal ta' taht it-3 snin ma gewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Pazjenti b'indeboliment epatiku jew renali

Il-farmakokinetiċi ta' TMZ kienu komparabbli f'pazjenti b'funzjoni epatika normali u f'dawk b'indeboliment epatiku hafif jew moderat. M'hemmx dejta disponibbli dwar l-għoti ta' TMZ f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju (Child's Class C) jew b'indeboliment renali. Fuq il-bażi tal-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' TMZ, mhuwiex probabbli li jkun meħtieġ naqqis fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku serju jew bi kwalunkwe grad ta' indeboliment renali. Madankollu, għandha tintuża l-kawtela meta TMZ jingħata f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti anzjani

Fuq il-bażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti ta' età bejn 19-78 sena, l-eliminazzjoni ta' TMZ mhijiex affettwata mill-età. Madankollu, jidher li pazjenti anzjani (> 70 sena) għandhom riskju akbar li jkollhom newtopenija u tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Temozolomide Sandoz kapsuli ibsin għandhom jittiehdu meta wiehed ikun fi stat sajjem.

Il-kapsuli għandhom jinbelghu shah ma' tazza ilma u m'għandhomx jinfethu jew jiġu magħmudin.

Jekk isehh rimettar wara l-għoti tad-doża, it-tieni doża m'għandhiex tingħata dakinhar.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata 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 riattivazzjoni tal-infezzjonijiet

Infezzjonijiet opportunistiċi (bħal pneumonja *Pneumocystis jirovecii*) u riattivazzjoni tal-infezzjonijiet (bħall-HBV, CMV) gew osservati matul il-kura b'TMZ (ara sezzjoni 4.8).

Meningoenċefalite herpetika

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

Pnewmonja bi *Pneumocystis jirovecii*

Intwera li pazjenti li ngħataw TMZ flimkien ma' RT fi prova pilota għall-iskeda mtawwla ta' 42 jum kellhom riskju partikolari li taqbadhom pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii* (PCP). Għalhekk, hija meħtieġa profilassi kontra PCP għall-pazjenti kollha li jkunu qegħdin jirċievu TMZ flimkien ma' RT għall-kors ta' 42 jum (b'massimu ta' 49 jum) irrispettivament mill-ghadd tal-limfoċiti. Jekk isseħh limfopenija, huma għandhom jibqgħu għaddejn bil-profilassi sakemm jirkupraw mil-limfopenija għal grad ≤ 1 .

Jista' jkun hemm aktar każijiet ta' PCP meta TMZ jingħata għal kors ta' dożaġġ itwal. Madankollu, il-pazjenti kollha li jirċievu TMZ, l-aktar daww li jkunu qed jirċievu steroidi, għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib għall-iżvilupp ta' 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

Ġiet irrapportata epatite minhabba riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV), li f'xi każijiet irriżultat f'mewt. Qabel ma tinbeda l-kura f'pazjenti b'seroloġija tal-epatite B pożittiva (inklużi daww b'marda attiva) għandhom jiġu kkonsultati esperti fil-mard tal-fwied. Waqt il-kura l-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati u ġestiti b'mod xieraq.

Tossiċità fil-fwied

Ħsara fil-fwied, li tinkludi insuffiċjenza fatali tal-fwied, kienet irrapportata 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 jibdeu temozolomide, inkluż 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' sseħh diversi ġimghat jew aktar wara l-aħħar kura b'temozolomide.

Tumuri malinni

Każijiet tas-sindromu majelodisplastiku u tumuri malinni sekondarji, inkluż lewkimja majelojda ġew irrapportati b'mod rari hafna (ara sezzjoni 4.8).

Kura kontra t-tqalligh

Dardir u rimettar huma assoċjati b'mod komuni hafna ma' TMZ.
Kura kontra t-tqalligh tista' tingħata qabel jew wara li jingħata TMZ.

Pazjenti adulti li jkunu għandhom kif ġew iddijanostikati bi glioblastoma multiforme

Kura biex tilqa' għat-tqalligh hija rakkomandata qabel l-ewwel doża tal-fażi konkomitanti u hija rrakkomandata hafna waqt il-fażi ta' monoterapija.

Pazjenti bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Pazjenti li fiċ-ċikli ta' kura preċedenti, esperjenzaw rimettar qawwi (Grad 3 jew 4) jista' jkollhom bżonn ta' kura kontra t-tqalligh.

Parametri tal-laboratorju

Pazjenti kkurati b'TMZ jista' jkollhom majelosoppressjoni, inkluż pancitopenija 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, jikkumplikja l-valutazzjoni. Qabel id-dożaġġ, għandhom jintlaħqu dawn il-parametri tal-laboratorju li ġejjin: 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 ġimgha sakemm l-ANC ikun $> 1.5 \times 10^9/l$ u l-għadd tal-plejtlets ikun $> 100 \times 10^9/l$. Jekk l-ANC jaqsa għal $< 1.0 \times 10^9/l$ jew l-għadd tal-plejtlets ikun $< 50 \times 10^9/l$ waqt xi ċiklu, iċ-ċiklu li jkun imiss għandu jitnaqqas b'livell wieħed tad-doża (ara sezzjoni 4.2). Il-livelli tad-doži jinkludu 100 mg/m², 150 mg/m², u 200 mg/m². L-inqas doża rakkomandata hija ta' 100 mg/m².

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx esperjenza klinika bl-użu ta' TMZ fi tfal iżgħar minn 3 snin. L-esperjenza fi tfal akbar u fl-adoloxxenti 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 fl-età. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni speċjali meta TMZ jingħata lil pazjenti anzjani.

Pazjenti nisa

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

Pazjenti rġiel

Irgħiel li jkunu qegħdin jiġu trattati b'TMZ huma rrakkomandati biex ma jkollhomx tfal għal mill-anqas 3 xhur wara li jkunu rievew l-aħħar doża u biex jieħdu parir dwar il-krijokonservazzjoni tal-isperma qabel il-kura (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 dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Fi studju separat ta' Fażi I, l-għoti ta' TMZ ma' ranitidine ma wassalx għal tibdil fl-ammont ta' assorbiment ta' temozolomide jew fl-esponiment għall-metabolit attiv tiegħu monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC).

L-ghoti ta' TMZ mal-ikel irrizulta fi tnaqqis ta' 33 % fis- $C_{\max}$ u fi tnaqqis ta' 9 % fl-erja taht il-kurva (AUC).

Billi ma jistax ikun eskluż li t-tibdil f' $C_{\max}$ huwa klinikament sinifikanti, Temozolomide Sandoz ghandu jittiehed mhux mal-ikel.

Fuq il-bazi tal-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fi provi ta' fażi II, l-ghoti flimkien ta' dexamethasone, prochlorperazine, phenytoin, carbamazepine, ondansetron, antagonisti tar-riċettur ta' H₂, jew phenobarbital ma biddilx l-eliminazzjoni ta' Ta' TMZ. L-ghoti flimkien ma' valproic acid kien assoċjat ma' tnaqqis żgħir iżda statistikament rilevanti fl-eliminazzjoni ta' TMZ.

Ma sar l-ebda studju biex jistabbilixxi l-effett ta' TMZ fuq il-metaboliżmu jew l-eliminazzjoni ta' prodotti mediċinali oħrajn. Madankollu, billi TMZ ma jghaddix minn metabolizmu tal-fwied u ma tantx jehel mal-proteini, mhuwiex probabbli li jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali oħrajn (ara sezzjoni 5.2).

L-użu ta' TMZ flimkien ma' sustanzi majelosoppressivi oħrajn jista' jżid il-possibbiltà 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/m² TMZ, kienu muriġa teratoġeniċità u/jew tal-effett tossiku fuq il-fetu (ara sezzjoni 5.3). Temozolomide Sandoz m'ghandux jinghataw lil nisa tqal. Jekk l-użu waqt it-tqala jkun ikkunsidrat, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk TMZ jigi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem; għaldaqstant, it-treddigh għandu jitwaqqaf meta jkun hemm l-ghoti tal-kura b'TMZ.

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Nisa li jistghu jgħid li 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 jkunu qegħdin jiġu kkurati għandhom jużaw miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni u jinghataw parir biex ma jkollhomx tfal għal mill-anqas 3 xhur wara l-aħħar doża, u biex jieħdu parir dwar il-krijokonservazzjoni tal-isperma qabel il-kura minhabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minhabba l-kura 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 gheja u nghas (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Esperjenza ta' provi kliniċi

F'pazjenti ttrattati b'TMZ fi provi kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu nawsja, rimettar, stitikezza, anoreksja, ugiġh ta' ras, gheja, konvulżjonijiet, u raxx. Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi ġew irrapportati b'mod komuni; il-frekwenza tas-sejbiet tal-laboratorju ta' Grad 3-4 hija pprezentata wara Tabella 4.

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi osservati fi studji kliniċi u rrapportati minn użu ta' TMZ wara t-tqeghid 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 (≥ 1/10); Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); Mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); Rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); Rari hafna (< 1/10,000); Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma minn iżjed skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni:	Infezzjonijiet, herpes zoster, faringite ^a , kandidjażi fil-ħalq
Mhux komuni:	Infezzjoni opportunistika (inkluża PCP), sepsis [†] , meningoencefalite erpetika [†] , infezzjoni b'CMV, attivazzjoni mill-gdid ta' CMV, virus tal-epatite B [†] , herpes simplex, attivazzjoni mill-gdid ta' infezzjoni, infezzjoni f'ferita, gastroenterite ^b
Neplażmi benigni, malinni u daww mhux speċifikati	
Mhux komuni:	Sindrome mijelodisplastiku (MDS - <i>myelodysplastic syndrome</i>), tumuri malinni sekondarji, inkluża lewkimja mijelojd
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni:	Newtropsenja bid-deni, newtropsenja, trombocitopenija, limfopenija, lewkoopjenja, anemija
Mhux komuni:	Panċitopenija li tiegħi fit-tul, anemija aplastika [†] , panċitopenija, petekje
Disturbi fis-sistema immuni	
Komuni:	Reazzjoni allergika

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Mhux komuni:	Anafilassi
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni:	Cushingoid ^c
Mhux komuni:	Dijabete insipidus
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna:	Anoreksja
Komuni:	Iperglicemija
Mhux komuni:	Ipokalmija, zieda fl-alkaline phosphatase
Disturbi psikjatriċi	
Komuni:	Aġitazzjoni, amnesija, depressjoni, ansjeta, konfużjoni, insomnja
Mhux komuni:	Disturb fl-imġiba, burdata tinbidei malajr, allucinazzjoni, apatija
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna:	Konvulżjonijiet, emiparesi, afasja/disfasja, uġigh ta' ras
Komuni:	Atassja, bilanċ indebolit, konjizzjoni indebolita, konċentrazzjoni indebolita, koxjenza mnaqqa, sturdament, ipoestesija, memorja indebolita, disturb newrologiku, newropatija ^d , parestesija, hedla ta' nġhas, disturb fit-tahdit, tahsir tat-togħma, roghda
Mhux komuni:	Status epilepticus, emipleġja, disturb ekstrapiramidali, parożmija, mixja mhux normali, iperestesija, disturb fis-sensi, koordinazzjoni mhux normali
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni:	Emijanopja, vista mċajpra, disturb fil-vista ^e , difett fil-kamp viżiv, diplopja, uġigh fl-ghajnejn
Mhux komuni:	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, ghajnejn xotti
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Truxija ^f , vertiġini, tinnitus, uġigh fil-widna ^g
Mhux komuni:	Indeboliment fis-smiġh, iperakużi, otite medja
Disturbi fil-qalb	
Mhux komuni:	Palpitazzjoni
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Emorraġija, emboliżmu fil-pulmun, trombozi fil-vini tal-fond, pressjoni għolja
Mhux komuni:	Emorraġija ċerebrali, fwawar, fwawar ta' shana
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni:	Pulmonite, qtugħ ta' nifs, sinożite, bronkite, sogħla, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide	
Mhux komuni:	Insuffiċjenza respiratorja [†] , pulmonite tal-interstizju/pulmonite, fibrozi fil-pulmun, kongestjoni fl-imnieher
Disturbi gastrointestinali	
Komuni hafna:	Dijarea, stitikezza, nawsja, rimettar
Komuni:	Stomatite, uġiġh fl-addome ^h , dispepsja, disfagġja
Mhux komuni:	Distenzjoni tal-addome, inkontinenza tal-ippurgar, disturb gastrointestinali, murliti, haq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Mhux komuni:	Insuffiċjenza tal-fwied [†] , ħsara fil-fwied, epatite, kolestasi, iperbilirubinimja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni hafna:	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' sensittività eċċessiva għad-dawl, urtikarja, eksantema, dermatite, zieda fil-ħruġ tal-gharaq, pigmentazzjoni mhux normali
Mhux magħrufa:	Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>)
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni:	Mijopatija, dgħufija fil-muskoli, artralġja, uġiġh fid-dahar, uġiġh muskoluskelettriku, mijalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni:	Żieda fil-frekwenza tal-awrina, inkontinenza tal-awrina
Mhux komuni:	Disurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni:	Emorraġija mill-vaġina, menorraġja, amenorrea, vaginite, uġiġh fis-sider, impotenza
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni hafna:	Gheja
Komuni:	Deni, sintomi bħal tal-influwenza, astenja, telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard, uġiġh, edima, edima periferali ⁱ
Mhux komuni:	Aggravar tal-kondizzjoni, roġħda esagerata flimkien ma' deni u tkexkix ta' bard, edima fil-wieċ, bidla fil-kulur fl-ilsien, għatx, disturb fis-snien
Investigazzjonijiet	
Komuni:	Żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied ^j , tnaqqis fil-piż, zieda fil-piż

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide	
Mhux komuni:	Żieda ta' gamma-glutamyltransferase
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni:	Korriment ikkawżat minn radjazzjoni ^k

^a Tinkludi farnigite, faringite tal-imnieher u l-faringi, faringite kkawżata minn Streptokokki

^b Tinkludi gastroenterite, gastroenterite kkawżata minn virus

^c Tinkludi cushingoid, sindrome ta' Cushing

^d Tinkludi newropatija, newropatija periferali, polineuropatija, newropatija periferali tas-sensi, newropatija periferali motorja

^e Tinkludi indeboliment fil-vista, disturb fl-ghajnejn

^f Tinkludi truxija, truxija bilaterali, truxija newrosensorja, truxija unilaterali

^g Tinkludi uġigh fil-widna, skumdità fil-widna

^h Tinkludi uġigh fl-addome, uġigh fil-parti t'isfel tal-addome, uġigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, skumdità fl-addome

ⁱ Tinkludi edima periferali, nefha periferali

^j Tinkludi żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-enzimi tal-fwied

^k Tinkludi korriment ikkawżat minn radjazzjoni, korriment fil-gilda kkawżat minn radjazzjoni

[†] Inkluzi każijiet b'riżultat fatali

Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif giet iddijanostikata

Riżultati tal-laboratorju

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

Glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Riżultati tal-laboratorju

Tromboċitopenija u newtropenija ta' Grad 3 jew 4 sehhew fi 19 % u fi 17 % , rispettivament, tal-pazjenti kkurati għal glijoma malinna. Dan wassal għal rikoveru l-isptar u/jew waqfien ta' TMZ fi 8 % u f'4 % , rispettivament. Majelosuppressjoni kienet prevedibbli (normalment fl-ewwel ftit ċikli , bin-nadir ikun bejn Jum 21 u Jum 28), u l-irkupru kien wieħed mgħagġel, normalment fi żmien 1-2 ġimgħat. Ma giet osservata ebda evidenza ta' majelosuppressjoni kumulattiva. Il-preżenza ta' tromboċitopenija tista' żżid ir-riskju ta' emorraġija, u l-preżenza ta' newtropenija jew ta' lewkopenija tista' żżid ir-riskju ta' infezzjoni.

Sess

F'analizi bil-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, ta' esperjenza bi prova klinika kien hemm 101 mara u 169 raġel li għalihom, il-valuri l-aktar baxxi tan-newtrofili kienu disponibbli u 110 nisa u 174 raġel li għalihom kien disponibbli l-għadd nadir tal-plejtlits. Kien hemm rati ogħla ta' newtropenija ta' Grad 4 (ANC < 0.5 x 10⁹/l), 12 % vs 5 % , u tromboċitopenija (< 20 x 10⁹/l), 9 % vs 3 % fin-nisa vs l-irġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija. F'sett ta' dejta għal glijoma rikorrenti b'400 suġġett, newtropenija ta' Grad 4 sehhew fi 8 % tan-nisa vs 4 % tas-suġġetti rġiel u tromboċitopenija ta' Grad 4 fi 8 % tan-nisa vs 3 % tas-suġġetti rġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija Studji għal glijoma rikorrenti b'288 suġġett, newtropenija

ta' Grad 4 sehhet fi 1 % tan-nisa vs 0 % tas-suġġetti rġiel u trombocitopenija ta' Grad 4 fi 8 % tan-nisa vs 3 % tas-suġġetti rġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Doži ta' 500, 750, 1,000, u 1,250 mg/m² (doża totali kull ċiklu matul 5 ijiem) ġew evalwati klinikament f'pazjenti. It-tossiċità ta' limitazzjoni tad-doża kienet ematoloġika u ġiet irrapportata ma' kwalunkwe doża iżda hija mistennija li tkun iktar serja b'doži aktar qawwijin. Doża eċċessiva ta' 10,000 mg (doża totali f'ċiklu wiehed, matul 5 ijiem) ittiehdet minn pazjent u r-reazzjonijiet avversi rrapportati kienu panċitopenja, 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 soppressjoni tal-mudullun, b'infezzjoni jew mingħajr infezzjoni, li f'xi każijiet kienu serji u fit-tul u li wasslu għall-mewt. Fil-każ ta' doża eċċessiva, hija meħtieġa evalwazzjoni ematoloġika. Għandhom jiġu pprovduti miżuri ta' appoġġ kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamici

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi ta' alkalizzazzjoni oħrajn, Kodiċi ATC: L01AX03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif ġiet iddijanostikata

Total ta' 573 pazjent intgħażlu b'mod randomizzat sabiex jirċievu jew TMZ + RT (n=287) jew RT waħdu (n=286). Il-pazjenti fil-fergħa ta' TMZ + RT irċewew TMZ (75 mg/m²) darba kuljum b'mod konkormittanti, sa mill-ewwel jum ta' RT sal-aħħar jum ta' RT għal 42 jum (sa mhux aktar minn 49 jum). Dan kien segwit b'monoterapija ta' TMZ (150 – 200 mg/m²) f'Jiem 1 – 5 ta' kull ċiklu ta' 28 jum sa 6 ċikli, li bdew 4 ġimgħat wara li ntemmet RT. Pazjenti fil-fergħa tal-kontroll inġhataw RT biss. Waqt it-terapija bl-RT u b'dik ikkombinata ma' TMZ kienet meħtieġa terapija biex tilqa' għall-pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ inghata bhala terapija ta' salvataġġ fil-fażi ta' follow-up f' 161 pazjent mill-282 (57 %) fil-fergħa b'RT wahdu, u f' 62 pazjent mill-277 (22 %) fil-fergħa ta' TMZ + RT.

Il-proporzjon tal-periklu (HR) għas-sopravivenza ġenerali kien 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' monoterapija ta' TMZ fil-kura ta' pazjenti bi glioblastoma multiforme li kienet għadha kif giet iddijanjustikata wasslet għal titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza ġenerali (OS) meta mqabbel ma' RT waħedha (Figura 1).

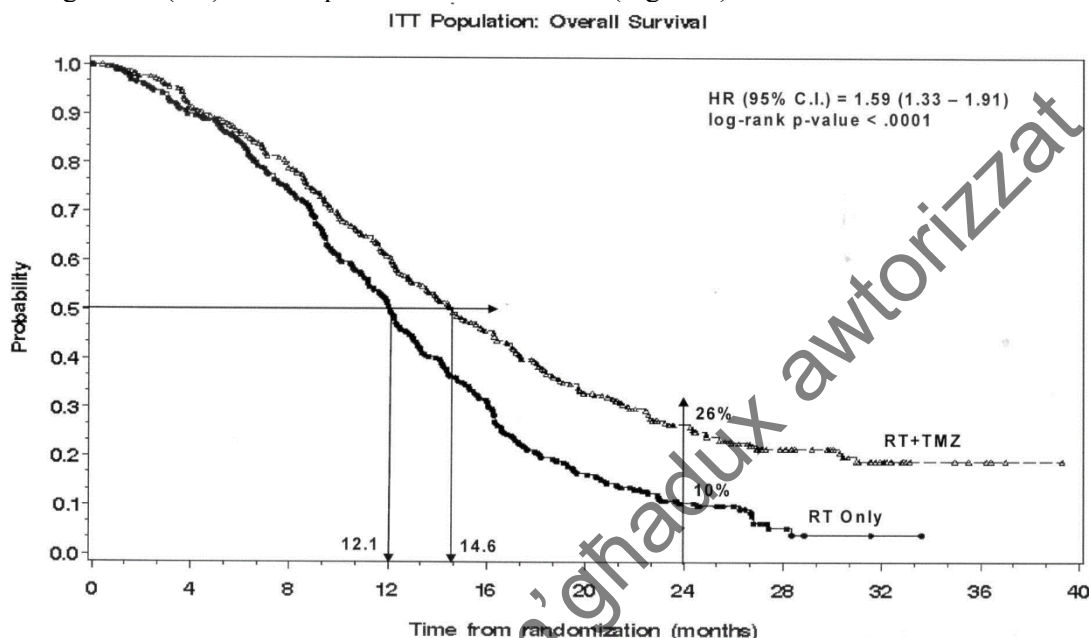


Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza ġenerali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata).

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 jidhux 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 tal-prestazzjoni ta' Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressiva jew rikorrenti wara kirurġija u RT, kienet ibbażata fuq żewġ provi kliniċi b'TMZ orali. Waħda kienet prova mhux komparattiva f' 138 pazjent (29 % irċewew kemoterapija qabel), u l-oħra kienet prova randomizzata ikkontrollata b'mod attiv ta' TMZ vs procarbazine f' total ta' 225 pazjent (67 % irċewew trattament qabel bil-kemoterapija bbażata fuq nitrosourea). Fiż-żewġ provi, il-punt ta' tmiem primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) kif definita minn skens tal-MRI jew minn aggravar newroloġiku. Fl-istudju mhux komparattiv, il-PFS wara 6 xhur kien ta' 19 %, is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 2.1 xhur, u l-medjan tas-sopravivenza totali kien ta' 5.4 xhur. Ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) ibbażata fuq skens tal-MRI kienet ta' 8 %.

Fil-prova randomizzata ikkontrollata b'mod attiv, il-PFS wara 6 xhur kien ferm akbar 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 $p = 0.33$). Wara 6 xhur, il-porzjon tal-pazjenti li baqgħu hajjin kien ferm oghla fil-fergħa ta' TMZ (60 %) meta mqabbel mal-fergħa ta' procarbazine (44 %) (chi-square $p = 0.019$). F'pazjenti li ngħataw il-kemoterapija qabel, il-benefiċċju kien indikat f'dawk b'KPS ta' ≥ 80 .

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

Astrocitoma anaplastika rikorrenti

Fi prova b'iktar minn centru wiehed, prospettiva ta' fażi II li evalwat is-sigurtà u l-effikaċja ta' TMZ orali fit-trattament ta' pazjenti b'astrocitoma anaplastika wara l-ewwel rikaduta, wara 6 xhur il-PFS kien ta' 46 %. Il-PFS medjan kien ta' 5.4 xhur. Il-medjan tas-sopravivenza totali kien ta' 14.6 xhur. Ir-rata ta' rispons, ibbażata fuq il-valutazzjoni tal-reviżur ċentrali, kienet ta' 35 % (13 CR u 43 PR) għall-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata (ITT) $n=162$. Fi 43 pazjent, ġie rrapportat mard stabbli. Is-sopravivenza mingħajr episodji wara 6 xhur għall-popolazzjoni ITT kienet ta' 44 % b'medjan ta' sopravivenza mingħajr episodji ta' 4.6 xhur, li kien simili għar-risultati tas-sopravivenza mingħajr progressjoni. Għall-popolazzjoni eligibbli għall-istologija, ir-risultati tal-effikaċja kienu simili. Li jintlaħaq rispons oġġettiv radjoloġiku jew li jinżamm l-istatus mingħajr progressjoni, kien assoċjat hafna ma' kemm inżammet jew tjebet il-kwalità tal-ħajja.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

TMZ huwa idrolizzat b'mod spontanju fil-pH fiżjoloġika għall-ispeċi attiva, 3-methyl-(triazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC). MTIC huwa idrolizzat b'mod spontanju għal 5-amino-imidazole-4-carboxamide (AIC), intermedju magħruf fil-bijosintesi ta' purine u aċidi nuklejiċi u għal methylhydrazine, li huwa maħsub li huwa l-ispeċi attiv li jagħmel l-alkalizzazzjoni. Iċ-ċitotossicità ta' MTIC hija maħsuba li ġejja primarjament mill-alkalizzazzjoni tad-DNA, l-aktar fil-pożizzjonijiet O⁶ u N⁷ ta' guanine. Fir-rigward tal-AUC ta' TMZ, l-esponiment għal MTIC u AIC huwa 2.4 % u 23 %, rispettivament. *In vivo* it- $t_{1/2}$ ta' MTIC kien simili għal dak ta' TMZ, 1.8 siegħa.

Assorbiment

Wara l-ġoti 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 tikkettat b'¹⁴C, il-medja tal-ammont ta' ¹⁴C fl-ippurgar aktar minn 7 ijiem wara d-doża kienet 0.8% li tindika assorbiment komplet.

Distribuzzjoni

TMZ juri li 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 ġie kkonfermat f'pazjent wiehed; l-esponiment għal CSF fuq il-bażi tal-AUC ta' TMZ kien ta' madwar 30 % ta' dak fil-plażma, li huwa konsistenti mad-dejta mill-annimali.

Eliminazzjoni

Il-half-life ($t_{1/2}$) fil-plażma huwa ta' madwar 1.8 sigħat. Il-mod ewlieni tal-eliminazzjoni ta' ¹⁴C huwa dak renali. Wara għotja orali, madwar 5 % sa 10 % tad-doża tiġi rkuprata mhux mibdula fl-awrina fuq

medda ta' 24 siegħa, u l-bqija tigi eliminata bħala aċidu temozolomide, 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC) jew metaboliti polari mhux identifikati.

Il-konċentrazzjonijiet tal-plażma jiżdiedu b'mod relatat mad-doża. It-tnehhija mill-plażma, il-volum tad-distribuzzjoni u l-half-life huma indipendenti mid-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Analizi tal-farmakokinetiċi ta' TMZ ibbażata fuq il-popolazzjoni uriet li t-tnehhija 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 jixbhu lil dawg osservati f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali.

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

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

Saru studji dwar it-tossiċità fuq ċiklu wiehed (dożaġġ ta' 5 ijiem, 23 jum mingħajr trattament), 3- u 6-ċikli fuq il-firien u l-klieb. Il-miri primarji tat-tossiċità nkludew il-mudullun, is-sistema limforettikulari, it-testikoli u l-apparat gastro-intestinali u, f'doži aktar qawwija, li kienu letali għal 60 % sa 100 % tal-firien u l-klieb ittestjati, sehhet deġenerazzjoni tar-retina. Kien hemm evidenza li l-biċċa l-kbira tat-tossiċità kienet riversibbli, hlief f'episodji avversi fis-sistema riproduttiva tal-irġiel u fid-deġenerazzjoni tar-retina. Madankollu, minhabba 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 tqisix li għandha rilevanza klinika.

TMZ huwa sustanza *alkylating* embrijotossika, teratogenika, u ġenotossika. 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-tossiċità. Varjeta' ta' neoplażmi, li jinkudu karċinomi mammarij, keratokantoma tal-ġilda u *basal cell adenoma* kienu osservati fi studju ta' 6 ċikli fuq il-firien, filwaqt li l-ebda tumor jew tibdil pre-neoplastiku ma kien evidenti fi studji fuq il-klieb. Il-firien jidhru li huma partikolarment sensitivi għall-effetti onkoġeniċi ta' TMZ, bl-ewwel tumuri jsehħu fi żmien 3 xhur mid-dożaġġ tal-bidu. Il-perijodu ta' *latency* huwa qasir hafna, anke għal sustanzi ta' alkalizzazzjoni.

Ir-riżultati ta' testijiet ta' aberrazzjoni tal-kromożomi tal-Ames/salmonella u l-Limfoċit tad-Demm Periferali Uman (HPBL) urew rispons pozittiv għall-mutaġenicità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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)
Yellow iron oxide (E 172)
Ilma

Linka tal-istampar:

Shellac

Black iron oxide (E 172)

Potassium hydroxide

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Flixxun

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali.

Żomm il-flixxien magħluqin sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Qartas

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

Flixxun

Flixxen tal-ħġieġ kulur ambra ta' Tip III b'tapp tal-polypropylene li ma jinfetħx mit-tfal u li fihom 5 jew 20 kapsula iebsa.

Il-flixxen fihom pawċ għal dessikant.

Il-kartuna fiha flixxun wiehed.

Qartas

Qartas tal-poliester/aluminju/polietilene (PET/alu/PE).

Kull qartas fih 1 kapsula iebsa.

Daqs tal-pakkett ta' 5 jew 20 kapsula iebsa ssiġillati individwalment fi qratas.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-kapsuli m'għandhomx jinfethu. Jekk il-kapsula jiġrilha l-ħsara, il-kuntatt tal-kontenut tat-trab mal-ġilda, mal-membrani mukużi jew mal-ghajnejn għandu jiġi evitat. Jekk Temozolomide Sandoz jiġi f'kuntatt mal-ġilda jew mal-mukoża, għandu jitlaħlaħ mill-ewwel u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma.

Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir parir bex iżommu l-kapsuli fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal, preferibbilment f'armarju maqful. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

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

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sandoz GmbH

Biochemiestraße 10

A-6250 Kundl

L-Awstrija

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/617/005

EU/1/10/617/006

EU/1/10/617/027

EU/1/10/617/028

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Marzu 2010

Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Novembru 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Temozolomide Sandoz 100 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebbsa fiha 100 mg ta' temozolomide.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kapsula iebbsa fiha 73 mg ta' anhydrous lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebbsa (kapsula).

Il-kapsuli ibsin għandhom il-parti prinċipali kulur abjad, b'għatu kulur roża, u huma ttimbrati b'inka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b'"TMZ". Il-parti prinċipali hija ttimbrata b'"100".

Kull kapsula iebbsa hija twila madwar 15.8 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Temozolomide Sandoz huwa indikat għall-kura ta':

- pazjenti adulti bi glioblastoma multiforme li tkun għada kemm giet ddijanostikata flimkien ma' radjoterapija (RT) u wara bħala monoterapija,
- tfal b'età minn tliet snin 'il fuq, adoloxxenti u pazjenti adulti bi glijoma malinna, bħal glioblastoma multiforme jew astrocitoma anaplastika, li jergħu jirkadu jew li jkollhom avvanz tal-marda wara terapija ta' livell normali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Temozolomide Sandoz għandu jiġi preskritt biss minn tobba b'esperjenza fil-kura onkologika 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

Temozolomide Sandoz jingħata flimkien ma' radjoterapija fokali (fażi konkomittanti) segwit b'mhux aktar minn 6 cikli ta' monoterapija ta' temozolomide (TMZ) (fażi ta' monoterapija).

Fażi konkomittanti

TMZ jingħata b'mod orali b'doża ta' 75 mg/m² kuljum għal 42 jum flimkien ma' radjoterapija fokali (60 Gy mogħtija fi 30 frazzjoni) Mhux irrakkomandat li jitnaqqsu d-doži, izda 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' jtkompla tul il-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 temporanjament jew għal kollox waqt il-fażi meta jkunu qed jingħataw flimkien skont il-kriterji ta' tossiċità ematoloġika u mhux ematoloġika kif jidher fit-Tabella 1.

Tabella 1. Interruzzjoni jew twaqqif tad-dożagġ tat-TMZ meta r-radjuoterapija tingħata fl-istess hin ma' TMZ		
Tossiċità	Interruzzjoni ta' TMZ ^a	Twaqqif ta' TMZ
Għadd assolut ta' newtrofili	≥ 0.5 u $< 1.5 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Għadd ta' tromboċiti	≥ 10 u $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC (hlief għal alopeċja, tqalligh u rimettar)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 jew 4

a: Il-kura b'TMZ mogħti b'mod konkormittanti tista' titkompla meta jiġu sodisfatti 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).

Fażi ta' monoterapija

Erba' ġimgħat wara li tintemm il-fażi konkormittanti ta' TMZ + RT, TMZ jibqa' jingħata sa 6 ċikli ta' kura ta' monoterapija. Id-doża f'Ċiklu 1 (monoterapija) hija 150 mg/m^2 darba kuljum għal 5 ijiem segwiti minn 23 jum mingħajr kura. Fil-bidu ta' Ċiklu 2, id-doża tiżdied għal 200 mg/m^2 jekk it-tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC għal Ċiklu 1 tkun Grad ≤ 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 giet miżjuda f'Ċiklu 2, m'għandux ikun hemm zieda fid-doża fiċ-ċikli sussegwenti. Ladarba id-doża tkun giet miżjuda, tinżamm għal 200 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-fażi ta' monoterapija għandhom jiġu applikati skont it-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.

Tabella 2. Il-livelli tad-doża ta' TMZ għall-kura bħala monoterapija		
Livell tad-doża	Doża ta' TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{jum}$)	Rimarki
- 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

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

a: Il-livelli tad-doża ta' TMZ huma elenkati fit-Tabella 2.

b: TMZ għandu jitwaqqaf jekk:

- livell tad-doża -1 (100 mg/m^2) xorta waħda jirriżulta f'tossiċità mhux aċċettabbli
- l-istess tossiċità mhux ematoloġika ta' Grad 3 (hlief għal alopeċja, tqalligh, rimettar) terġa' ssehh wara tnaqqis fid-doża.

Pazjenti adulti u pedjatriċi minn 3 snin 'il fuq bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Ċiklu ta' kura huwa magħmul minn 28 jum. F'pazjenti li qabel ma kinux ikkurati bil-kimoterapija, TMZ jittiehed mill-halq f'doża ta' 200 mg/m² darba kuljum għall-ewwel 5 ijiem, segwiti minn 23 jum ta' interruzzjoni mill-kura (total ta' 28 jum). F'pazjenti li qabel kienu qegħdin jiġu kkurati bil-kimoterapija, id-doża tal-bidu hija 150 mg/m² darba kuljum, li tiżdied fit-tieni ċiklu għal 200 mg/m² kuljum, għal 5 ijiem jekk ma jkunx hemm tossiċità ematoloġika (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti ta' 3 snin jew aktar, TMZ jintuża biss f'każ ta' glijoma malinna rikorrenti jew progressiva. L-esperjenza f'dawn it-tfal hija limitata hafna (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' TMZ fit-tfal ta' taht it-3 snin ma gewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Pazjenti b'indeboliment epatiku jew renali

Il-farmakokinetiċi ta' TMZ kienu komparabbli f'pazjenti b'funzjoni epatika normali u f'dawk b'indeboliment epatiku hafif jew moderat. M'hemmx dejta disponibbli dwar l-għoti ta' TMZ f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju (Child's Class C) jew b'indeboliment renali. Fuq il-bażi tal-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' TMZ, mhuwiex probabbli li jkun meħtieġ naqqis fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku serju jew bi kwalunkwe grad ta' indeboliment renali. Madankollu, għandha tintuża l-kawtela meta TMZ jingħata f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti anzjani

Fuq il-bażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti ta' età bejn 19-78 sena, l-eliminazzjoni ta' TMZ mhijiex affettwata mill-età. Madankollu, jidher li pazjenti anzjani (> 70 sena) għandhom riskju akbar li jkollhom newtopenija u tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Temozolomide Sandoz kapsuli ibsin għandhom jittiehdu meta wiehed ikun fi stat sajjem.

Il-kapsuli għandhom jinbelghu shah ma' tazza ilma u m'għandhomx jinfethu jew jiġu magħmudin.

Jekk isehh rimettar wara l-għoti tad-doża, it-tieni doża m'għandhiex tingħata dakinhar.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata 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 riattivazzjoni tal-infezzjonijiet

Infezzjonijiet opportunistiċi (bħal pneumonja *Pneumocystis jirovecii*) u riattivazzjoni tal-infezzjonijiet (bħall-HBV, CMV) gew osservati matul il-kura b'TMZ (ara sezzjoni 4.8).

Meningoenċefalite herpetika

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

Pnewmonja bi *Pneumocystis jirovecii*

Intwera li pazjenti li ngħataw TMZ flimkien ma' RT fi prova pilota għall-iskeda mtawwla ta' 42 jum 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-ghadd tal-limfoċiti. Jekk isseħh limfopenija, huma għandhom jibqgħu għaddejnin bil-profilassi sakemm jirkupraw mil-limfopenija għal grad ≤ 1 .

Jista' jkun hemm aktar każijiet ta' PCP meta TMZ jingħata għal kors ta' dożaġg itwal. Madankollu, il-pazjenti kollha li jirċievu TMZ, l-aktar daww li jkun qegħdin jirċievu steroidi, għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib għall-iżvilupp ta' 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

Ġiet irrapportata epatite minhabba riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV), li f'xi każijiet irriżultat f'mewt. Qabel ma tinbeda l-kura f'pazjenti b'seroloġija tal-epatite B pożittiva (inklużi daww b'marda attiva) għandhom jiġu kkonsultati esperti fil-mard tal-fwied. Waqt il-kura l-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati u ġestiti b'mod xieraq.

Tossiċità fil-fwied

Ħsara fil-fwied, li tinkludi insuffiċjenza fatali tal-fwied, kienet irrapportata 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, inkluż 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' sseħh diversi ġimghat jew aktar wara l-aħħar kura b'temozolomide.

Tumuri malinni

Każijiet tas-sindromu majelodisplastiku u tumuri malinni sekondarji, inkluż lewkimja majelojde ġew irrapportati b'mod rari ħafna (ara sezzjoni 4.8).

Kura kontra t-tqalligh

Dardir u rimettar huma assoċjati b'mod komuni ħafna ma' TMZ.
Kura kontra t-tqalligh tista' tingħata qabel jew wara li jingħata TMZ.

Pazjenti adulti li jkun għadhom kif ġew iddijanostikati bi glioblastoma multiforme

Kura biex tilqa' għat-tqalligh hija rakkomandata qabel l-ewwel doża tal-faży konkomitanti u hija rakkomandata ħafna waqt il-faży ta' monoterapija.

Pazjenti bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Pazjenti li fiċ-ċikli ta' kura preċedenti, esperjenzaw rimettar qawwi (Grad 3 jew 4) jista' jkollhom bżonn ta' 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-dożaġġ, għandhom jintlaħqu dawn il-parametri tal-laboratorju li ġejjin; 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 jaqsa għal $< 1.0 \times 10^9/l$ jew l-għadd tal-plejtlets ikun $< 50 \times 10^9/l$ waqt xi ċiklu, iċ-ċiklu li jkun imiss għandu jitnaqqas b'livell wieħed tad-doża (ara sezzjoni 4.2). Il-livelli tad-doži jinkludu 100 mg/m², 150 mg/m², u 200 mg/m². L-inqas doża rakkomandata hija ta' 100 mg/m².

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx esperjenza klinika bl-użu ta' TMZ fi tfal iżgħar minn 3 snin. L-esperjenza fi tfal akbar u fl-adoloxxenti 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 fl-età. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni speċjali meta TMZ jingħata lil pazjenti anzjani.

Pazjenti nisa

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

Pazjenti rġiel

Irgħiel li jkunu qegħdin jiġu trattati b'TMZ huma rrakkomandati biex ma jkollhomx tfal għal mill-anqas 3 xhur wara li jkunu rievew l-aħħar doża u biex jieħdu parir dwar il-krijokonservazzjoni tal-isperma qabel il-kura (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 dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Fi studju separat ta' Fażi I, l-għoti ta' TMZ ma' ranitidine ma wassalx għal tibdil fl-ammont ta' assorbiment ta' temozolomide jew fl-esponiment għall-metabolit attiv tiegħu monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC).

L-ghoti ta' TMZ mal-ikel irrizulta fi tnaqqis ta' 33 % fis- C_{max} u fi tnaqqis ta' 9 % fl-erja taht il-kurva (AUC).

Billi ma jistax ikun eskluż li t-tibdil f' C_{max} huwa klinikament sinifikanti, Temozolomide Sandoz għandu jittiehed mhux mal-ikel.

Fuq il-baži tal-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fi provi ta' fażi II, l-ghoti flimkien ta' dexamethasone, prochlorperazine, phenytoin, carbamazepine, ondansetron, antagonisti tar-riċettur ta' H₂, jew phenobarbital ma biddilx l-eliminazzjoni ta' Ta' TMZ. L-ghoti flimkien ma' valproic acid kien assoċjat ma' tnaqqis żgħir iżda statistikament rilevanti fl-eliminazzjoni ta' TMZ.

Ma sar l-ebda studju biex jistabbilixxi l-effett ta' TMZ fuq il-metaboliżmu jew l-eliminazzjoni ta' prodotti mediċinali oħrajn. Madankollu, billi TMZ ma jgħaddix minn metabolizmu tal-fwied u ma tantx jehel mal-proteini, mhuwiex probabbli li jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali oħrajn (ara sezzjoni 5.2).

L-użu ta' TMZ flimkien ma' sustanzi majelosoppressivi oħrajn jista' jżid il-possibbiltà ta' majelosoppressjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemm deġta dwar nisa tqal. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku fuq firien u fniek li kienu qed jirċievu 150 mg/m² TMZ, kienu muriġa teratoġeniċità u/jew tal-effett tossiku fuq il-fetu (ara sezzjoni 5.3). Temozolomide Sandoz m'għandux jingħata lil nisa tqal. Jekk l-użu waqt it-tqala jkun ikkunsidrat, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk TMZ jġigx eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem; għaldaqstant, it-treddigh għandu jitwaqqaf meta jkun hemm l-ghoti tal-kura b'TMZ.

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

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

Fertilità tar-raġel

TMZ jista' jkollu effetti ġenotossiċi. Għalhekk, irġiel li jkunu qegħdin jiġu kkurati għandhom jużaw miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni u jingħataw parir biex ma jkollhomx tfal għal mill-anqas 3 xhur wara l-aħħar doża, u biex jiehdu parir dwar il-krijokonservazzjoni tal-isperma qabel il-kura minhabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minhabba l-kura 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 gheja u nġhas (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Esperjenza ta' provi kliniċi

F'pazjenti ttrattati b'TMZ fi provi kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu nawwsja, rimettar, stitikezza, anoreksja, ugiġh ta' ras, gheja, konvulżjonijiet, u raxx. Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi ġew irrapportati b'mod komuni; il-frekwenza tas-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 seven 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 (≥ 1/10); Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); Mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); Rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); Rari hafna (< 1/10,000); Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma minn iżgħar skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni:	Infezzjonijiet, herpes zoster, faringite ^a , kandidjażi fil-ħalq
Mhux komuni:	Infezzjoni opportunistika (inkluża PCP), sepsis [†] , meningoencefalite erpetika [†] , infezzjoni b'CMV, attivazzjoni mill-ġdid ta' CMV, virus tal-epatite B [†] , herpes simplex, attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjoni, infezzjoni f'ferita, gastroenterite ^b
Neplazmi beninni, malinni u daww mhux speċifikati	
Mhux komuni:	Sindrome mijelodisplastiku (MDS - <i>myelodysplastic syndrome</i>), tumuri malinni sekondarji, inkluża lewkimja mijelojd
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni:	Newtropenija bid-deni, newtropenija, tromboċitopenija, limfopenija, lewkopenija, anemija
Mhux komuni:	Panċitopenija li tiegħu fit-tul, anemija aplastika [†] , panċitopenija, petekje
Disturbi fis-sistema immuni	

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Komuni:	Reazzjoni allergika
Mhux komuni:	Anafilassi
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni:	Cushingoid ^c
Mhux komuni:	Dijabete insipidus
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna:	Anoreksja
Komuni:	Iperglicemija
Mhux komuni:	Ipokalmija, zieda fl-alkaline phosphatase
Disturbi psikjatriċi	
Komuni:	Aġitazzjoni, amnesija, depressjoni, ansjetà, konfużjoni, insomnja
Mhux komuni:	Disturb fl-imġiba, burdata timbidel malajr, allucinazzjoni, apatija
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna:	Konvulżjonijiet, emiparesi, afasja/disfasja, uġiġh ta' ras
Komuni:	Atassja, bilanċ indebolit, konjizzjoni indebolita, konċentrazzjoni indebolita, koxjenza mnaqqsa, sturdament, ipoestesija, memorja indebolita, disturb newrologiku, newropatija ^d , parestesija, hedla 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
Disturbi fl-ġhajnejn	
Komuni:	Emijanopja, vista mċajpra, disturb fil-vista ^e , difett fil-kamp viżiv, diplopja, uġiġh fl-ġhajn
Mhux komuni:	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, ġhajnejn xotti
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Truxija ^f , vertiġini, tinnitus, uġiġh fil-widna ^g
Mhux komuni:	Indeboliment fis-smiġh, iperakużi, otite medja
Disturbi fil-qalb	
Mhux komuni:	Palpitazzjoni
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Emorraġija, emboliżmu fil-pulmun, trombozi fil-vini tal-fond, pressjoni għolja
Mhux komuni:	Emorraġija ċerebrali, fwawar, fwawar ta' shana
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Komuni:	Pulmonite, qtugħ ta' nifs, sinožite, bronkite, sogħla, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs
Mhux komuni:	Insuffiċjenza respiratorja [†] , pulmonite tal-interstizju/pulmonite, fibrozi fil-pulmun, kongestjoni fl-imnieher
Disturbi gastrointestinali	
Komuni hafna:	Dijarea, stitikezza, nawsja, rimettar
Komuni:	Stomatite, uġiġħ fl-addome ^h , dispepsja, disfaġja
Mhux komuni:	Distenzjoni tal-addome, inkontinenza tal-ippurgar, disturb gastrointestinali, murliti, haq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Mhux komuni:	Insuffiċjenza tal-fwied [†] , ħsara fil-fwied, epatite, kolestasi, iperbilirubinimja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni hafna:	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' sensittività eċċessiva għad-dawl, urtikarja, eksantema, dermatite, zieda fil-ħruġ tal-gharaq, pigmentazzjoni mhux normali
Mhux magħrufa:	Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>)
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni:	Mijopatija, dgħufija fil-muskoli, artralġja, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ muskoluskeletriku, mijalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	
Komuni:	Żieda fil-frekwenza tal-awrina, inkontinenza tal-awrina
Mhux komuni:	Disurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni:	Emorraġija mill-vaġina, menorraġja, amenorrea, vaginite, uġiġħ fis-sider, impotenza
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni hafna:	Għeja
Komuni:	Deni, sintomi bħal tal-influwenza, astenja, telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard, uġiġħ, edima, edima periferali ⁱ
Mhux komuni:	Aggravar tal-kondizzjoni, roġħda esagerata flimkien ma' deni u tkexxix ta' bard, edima fil-wieċ, bidla fil-kulur fl-ilsien, għatx, disturb fis-snien
Investigazzjonijiet	

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Komuni:	Żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied ^j , tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż
Mhux komuni:	Żieda ta' gamma-glutamyltransferase
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni:	Korriment ikkawżat minn radjazzjoni ^k

^a Tinkludi farnigite, faringite tal-immieher u l-faringi, faringite kkawżata minn Streptokokki

^b Tinkludi gastroenterite, gastroenterite kkawżata minn virus

^c Jinkludi cushingoid, sindrome ta' Cushing

^d Tinkludi newropatija, newropatija periferali, polineuropatija, newropatija periferali tas-sensi, newropatija periferali motorja

^e Jinkludi indeboliment fil-vista, disturb fl-ghajnejn

^f Tinkludi truxija, truxija bilaterali, truxija newrosensorja, truxija unilaterali

^g Jinkludi uġigh fil-widna, skumdità fil-widna

^h Jinkludi uġigh fl-addome, uġigh fil-parti t'isfel tal-addome, uġigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, skumdità fl-addome

ⁱ Tinkludi edima periferali, nefha periferali

^j Tinkludi żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-enzimi tal-fwied

^k Jinkludi korriment ikkawżat minn radjazzjoni, korriment fil-gilda kkawżat minn radjazzjoni

[†] Inkluzi każijiet b'riżultat fatali

Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif giet iddijanjożikata

Riżultati tal-laboratorju

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

Glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Riżultati tal-laboratorju

Tromboċitopenija u newtropenija ta' Grad 3 jew 4 sehhew fi 19 % u fi 17 % , rispettivament, tal-pazjenti kkurati għal glijoma malinna. Dan wassal għal rikoveru l-isptar u/jew waqfien ta' TMZ fi 8 % u f' 4 %, rispettivament. Majelosuppressjoni kienet prevedibbli (normalment fl-ewwel fit cikli, bin-nadir ikun bejn Jum 21 u Jum 28), u l-irkupru kien wiehed mgħaġġel, normalment fi żmien 1-2 ġimgħat. Ma ġiet osservata ebda evidenza ta' majelosuppressjoni kumulattiva. Il-preżenza ta' tromboċitopenija tista' żżid ir-riskju ta' emorraġija, u l-preżenza ta' newtropenija jew ta' lewkopenija tista' żżid ir-riskju ta' infezzjoni.

Sess

F'analizi bil-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, ta' esperjenza bi prova klinika kien hemm 101 mara u 169 raġel li għalihom, il-valuri l-aktar baxxi tan-newtrofili kienu disponibbli u 110 nisa u 174 raġel li għalihom kien disponibbli l-għadd nadir tal-plejtlits. Kien hemm rati oghla ta' newtropenija 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 ciklu tat-terapija. F'sett ta' dejta għal glijoma rikorrenti b'400 suġġett, newtropenija ta' Grad 4

sehhet fi 8 % tan-nisa vs 4 % tas-suġġetti rġiel u tromboċitopenija ta' Grad 4 fi 8 % tan-nisa vs 3 % tas-suġġetti rġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija Studji għal glijoma rikorrenti b'288 suġġett, newtrogenija ta' Grad 4 sehhet fi 1 % tan-nisa vs 0 % tas-suġġetti rġiel u tromboċitopenija ta' Grad 4 fi 8 % tan-nisa vs 3 % tas-suġġetti rġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija.

Popolazzjoni pedjatrika

TMZ mill-halq gie studjat f'pazjenti pedjatriċi (età ta' 3-18-il sena) bi glijoma rikorrenti taz-zokk ċentrali tal-mohh jew astroċitoma rikorrenti ta' grad għoli, f'kors fejn inghata 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' taht it-3 snin għadha ma gietx stabbilita.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V.**

4.9 Doża eċċessiva

Doži ta' 500, 750, 1,000, u 1,250 mg/m² (doża totali kull ċiklu matul 5 ijiem) ġew evalwati klinikament f'pazjenti. It-tossiċità ta' limitazzjoni tad-doża kienet ematoloġika u giet irrapportata ma' kwalunkwe doża iżda hija mistennija li tkun iktar serja b'doži aktar qawwijin. Doża eċċessiva ta' 10,000 mg (doża totali f'ċiklu wieħed, matul 5 ijiem) ittiehdet minn pazjent u r-reazzjonijiet avversi rrapportati 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 soppressjoni tal-mudullun, b'infezzjoni jew mingħajr infezzjoni, li f'xi każijiet kienu serji u fit-tul u li wasslu għall-mewt. Fil-każ ta' doża eċċessiva, hija meħtieġa evalwazzjoni ematoloġika. Għandhom jiġu pprovduti miżuri ta' appoġġ kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi – Sustanzi ta' alkalizzazzjoni oħrajn, Kodiċi ATC: L01AX03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Temozolomide huwa triazene, li fil-pH fiżjoloġiku jinbidel malajr fis-sustanza attiva monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC). Huwa maħsub li ċ-ċitotossiċità ta' monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC) hija primarjament minħabba l-alkylation fil-pożizzjoni O⁶ ta' guanine, b'alkylation addizzjonali li sseħħ ukoll fil-pożizzjoni N⁷. Grihi 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 intgħażlu b'mod randomizzat sabiex jirċievu jew TMZ + RT (n=287) jew RT waħdu (n=286). Il-pazjenti fil-fergħa ta' TMZ + RT irċievew TMZ (75 mg/m²) darba kuljum b'mod konkomettant, sa mill-ewwel jum ta' RT sal-aħħar jum ta' RT għal 42 jum (sa mhux aktar minn 49 jum). Dan kien segwit b'monoterapija ta' TMZ (150 – 200 mg/m²) f'Jiem 1 – 5 ta' kull ċiklu ta' 28 jum sa 6 ċikli, li bdew 4 ġimgħat wara li ntemmet RT. Pazjenti fil-fergħa tal-kontroll ingħataw RT

biss. Waqt it-terapija bl-RT u b'dik ikkombinata ma' TMZ kienet meħtieġa terapija biex tilqa' għall-pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ ingħata bħala terapija ta' salvataġġ fil-fażi ta' follow-up f'161 pazjent mill-282 (57 %) fil-fergħa b'RT wahdu, u f'62 pazjent mill-277 (22 %) fil-fergħa ta' TMZ + RT.

Il-proporzjon tal-periklu (HR) għas-sopravivenza ġenerali kien 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'monoterapija ta' TMZ fil-kura ta' pazjenti bi glioblastoma multiforme li kienet għadha kif giet iddijanostikata wasslet għal titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza ġenerali (OS) meta mqabbel ma' RT waħedha (Figura 1).

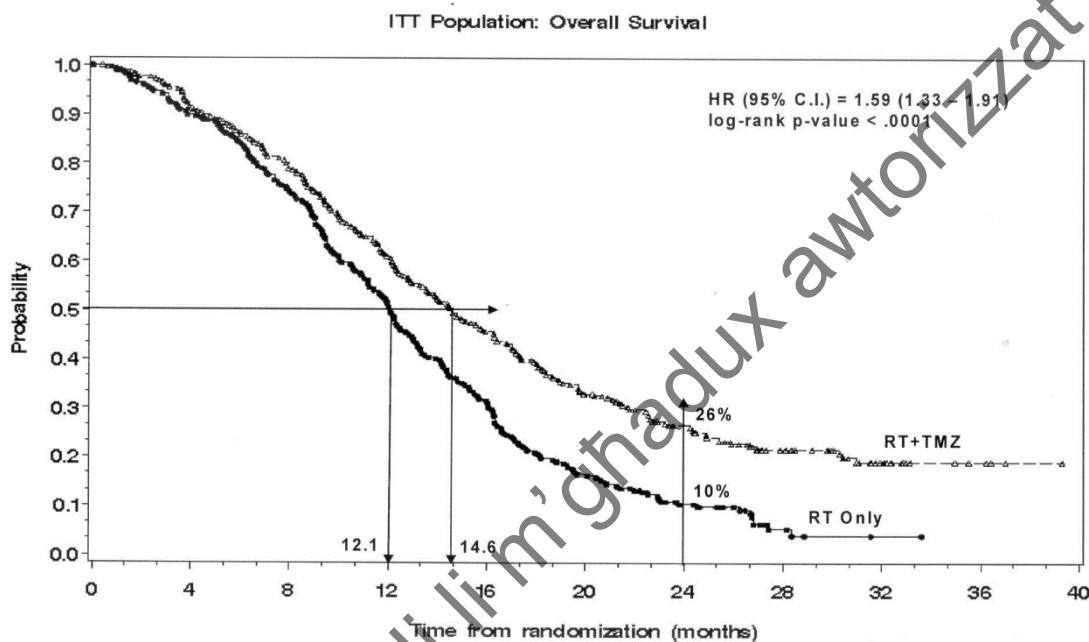


Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza ġenerali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata)

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

Glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Dejta dwar l-efficacia klinika f'pazjenti bi glioblastoma multiforme (Status tal-prestazzjoni ta' Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressiva jew rikorrenti wara kirurgija u RT, kienet ibbażata fuq żewġ provi klinici b'TMZ orali. Waħda kienet prova mhux komparattiva f'138 pazjent (29 % irċewew kemoterapija qabel), u l-oħra kienet prova randomizzata ikkontrollata b'mod attiv ta' TMZ vs procarbazine f'total ta' 225 pazjent (67 % irċewew trattament qabel bil-kemoterapija bbażata fuq nitrosourea). Fiż-żewġ provi, il-punt ta' tmiem primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) kif definita minn skens tal-MRI jew minn aggravar newroloġiku. Fl-istudju mhux komparattiv, il-PFS wara 6 xhur kien ta' 19 %, is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 2.1 xhur, u l-medjan tas-sopravivenza totali kien ta' 5.4 xhur. Ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) ibbażata fuq skens tal-MRI kienet ta' 8 %.

Fil-prova randomizzata ikkontrollata b'mod attiv, il-PFS wara 6 xhur kien ferm akbar 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 $p = 0.33$). Wara 6 xhur, il-porzjon tal-pazjenti li baqgħu hajjin kien ferm oġġla fil-fergħa ta' TMZ (60 %) meta mqabbel mal-fergħa ta' procarbazine

(44 %) (chi-square $p = 0.019$). F'pazjenti li ngħataw il-kemoterapija qabel, il-benefiċċju kien indikat f'dawk b'KPS ta' ≥ 80 .

Tagħrif dwar iż-żmien sakemm l-istatus newroloġiku mar għall-agħar iffavorixxa TMZ fuq procarbazine, kif għamel it-tagħrif dwar iż-żmien meta l-istatus ta' prestazzjoni mar għall-agħar (tnaqqis għal KPS ta' < 70 jew tnaqqis b'mill-inqas 30 punt) Iż-żminijiet medjani għall-progressjoni f'dawn il-punti ta' tmiem 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 b'iktar minn centru wiehed, 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 kien ta' 46 %. Il-PFS medjan kien ta' 5.4 xhur. Il-medjan tas-sopravivenza totali kien ta' 14.6 xhur. Ir-rata ta' rispons, ibbażata fuq il-valutazzjoni tal-reviżur ċentrali, kienet ta' 35 % (13 CR u 43 PR) għall-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata (ITT) $n=162$. Fi 43 pazjent, gie rrapportat mard stabbli. Is-sopravivenza mingħajr episodji wara 6 xhur għall-popolazzjoni ITT kienet ta' 44 % b'medjan ta' sopravivenza mingħajr episodji ta' 4.6 xhur, li kien simili għar-riżultati tas-sopravivenza mingħajr progressjoni. Għall-popolazzjoni eliġibbli għall-istologija, ir-riżultati tal-effikaċja kienu simili. Li jintlaħaq rispons oġġettiv radjoloġiku jew li jinżamm l-istatus mingħajr progressjoni, kien assoċjat ħafna ma' kemm inżammet jew tjebet il-kwalità tal-ħajja.

Popolazzjoni pedjatrika

TMZ orali kien studjat f'pazjenti pedjatriċi (età 3-18-il sena) bi għajoma 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 huwa maħsub li huwa l-ispeċi attiv li jagħmel l-alkalizzazzjoni. Iċ-ċitotossicità ta' MTIC hija maħsuba li ġejja primarjament mill-alkalizzazzjoni tad-DNA, l-aktar fil-pożizzjonijiet O⁶ u N⁷ ta' guanine. Fir-rigward tal-AUC ta' TMZ, l-esponiment għal MTIC u AIC huwa 2.4 % u 23 %, rispettivament. *In vivo* it-tiz ta' MTIC kien simili għal dak ta' TMZ, 1.8 siegħa.

Assorbiment

Wara l-ghoti orali li pazjenti adulti, TMZ jiġi assorbit malajr, bl-oghla konċentrazzjonijiet jintlaħqu anki 20 minuta wara li jkun ingħata (hin medju bejn 0.5 u 1.5 sigħat). Wara li jingħata mill-ħalq, TMZ tikkettat b'¹⁴C, il-medja tal-ammont ta' ¹⁴C fl-ippurgar aktar minn 7 ijiem wara d-doża kienet 0.8% li tindika assorbiment komplet.

Distribuzzjoni

TMZ juri li jehel b'mod ħafif mal-proteini (10% sa 20%), u għalhekk mhux mistenni li jinteragixxi ma' sustanzi li jehlu ħafna mal-proteini.

Studji PET fil-bniedem u dejta ta' qabel l-użu kliniku jindikaw li TMZ jaqşam malajr mill-barriera ta' bejn id-demmi u l-moħħ u jinstab fis-CSF. Il-fatt li jippenetra fis-CSF gie kkonfermat f'pazjent wiehed; l-esponiment għal CSF fuq il-bażi tal-AUC ta' TMZ kien ta' madwar 30 % ta' dak fil-plażma, li huwa konsistenti mad-dejta mill-annimali.

Eliminazzjoni

Il-half-life ($t_{1/2}$) fil-plażma huwa ta' madwar 1.8 sigħat. Il-mod ewlieni tal-eliminazzjoni ta' ^{14}C huwa dak renali. Wara għotja 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 mhux identifikati.

Il-konċentrazzjonijiet tal-plażma jiżdiedu b'mod relatat mad-doża. It-tneħħija mill-plażma, il-volum tad-distribuzzjoni u l-half-life huma indipendenti mid-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Analizi tal-farmakokinetiċi ta' TMZ ibbażata fuq il-popolazzjoni uriet li t-tneħħija mill-plażma ta' TMZ kienet indipendenti mill-eżatt, 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 jixbhu lil dawk osservati f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali.

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

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

Saru studji dwar it-tossicità fuq ċiklu wieħed (dożaġġ ta' 5 ijiem, 23 jum mingħajr trattament), 3- u 6-ċikli fuq il-firien u l-klieb. Il-miri primarji tat-tossicità nkludew il-mudullun, is-sistema limforettikulari, it-testikoli u l-apparat gastro-intestinali u, f'dożi aktar qawwija, li kienu letali għal 60 % sa 100 % tal-firien u l-klieb ittestjati, seħħet degenerazzjoni tar-retina. Kien hemm evidenza li l-biċċa l-kbira tat-tossicità kienet riversibbli, hlief f'episodji avversi fis-sistema riproduttiva tal-irġiel u fid-degenerazzjoni tar-retina. Madankollu, minhabba li d-dożi implikati fid-degenerazzjoni tar-retina kienu fil-medda tad-doża li tikkaġuna l-mewt, u l-eċċa effett komparabbli ma kien osservat fi studji kliniċi, din is-sejba ma tqisix li għandha rilevanza klinika.

TMZ huwa sustanza *alkylating* embrijotossika, teratoġenika, u ġenotossika. TMZ huwa aktar tossiku għall-firien u għall-klieb milli għall-bnedmin, u d-doża klinika tqarreb lejn id-doża minima li tikkaġuna l-mewt fil-firien u fil-klieb. It-tnaqqis fil-lewkoċiti u fil-plejtlets relatat mad-doża jidher li huwa indikatur sensittiv tat-tossicità. Varjetà ta' neoplażmi, li jinkudu karċinomi mammarij, keratokantoma tal-ġilda u *basal cell adenoma* kienu osservati fi studju ta' 6 ċikli fuq il-firien, filwaqt li l-eċċa tumor jew tibdil pre-neoplastiku ma kien evidenti fi studji fuq il-klieb. Il-firien jidher li huma partikolarment sensittivi għall-effetti onkoġeniċi ta' TMZ, bl-ewwel tumuri jseħħu fi żmien 3 xhur mid-dożaġġ tal-bidu. Il-perijodu ta' *latency* huwa qasir hafna, anke għal sustanzi ta' alkalizzazzjoni.

Ir-riżultati ta' testijiet ta' aberrazzjoni tal-kromożomi tal-Ames/salmonella u l-Limfoċit tad-Demm Periferali Uman (HPBL) urew rispons pożittiv għall-mutaġenicità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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)
Red iron oxide (E 172)
Ilma

Linka tal-istampar:

Shellac
Black iron oxide (E 172)
Potassium hydroxide

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Flixxun

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali.
Żomm il-flixxien magħluqin sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Qartas

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Flixxun

Fliexken tal-ħġieġ kulur ambra ta' Tip III b'tapp tal-polypropylene li ma jinfetħx mit-tfal u li fihom 5 jew 20 kapsula iebsa.
Il-fliexken fihom pawċ għal dessikant.
Il-kartuna fiha flixxun wiehed.

Qartas

Qartas tal-poliester/aluminju/polietilene (PET/alu/PE).
Kull qartas fih 1 kapsula iebsa.
Daqs tal-pakkett ta' 5 jew 20 kapsula iebsa ssiġillati individwalment fi qratas.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniggar ieħor

Il-kapsuli m'għandhomx jinfethu. Jekk il-kapsula jiġrilha l-ħsara, il-kuntatt tal-kontenut tat-trab mal-ġilda, mal-membrani mukużi jew mal-ghajnejn għandu jiġi evitat. Jekk Temozolomide Sandoz jiġi f'kuntatt mal-ġilda jew mal-mukoża, għandu jitlaħlaħ mill-ewwel u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma.

Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir parir bex iżommu l-kapsuli fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal, preferibbilment f'armarju maqful. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/617/009
EU/1/10/617/010
EU/1/10/617/029
EU/1/10/617/030

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Marzu 2010
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Novembru 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Temozolomide Sandoz 140 mg kapsuli ibsin.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebbsa fiha 140 mg ta' temozolomide.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kapsula iebbsa fiha 102.2 mg ta' anhydrous lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebbsa (kapsula).

Il-kapsuli ibsin għandhom il-parti prinċipali kulur abjad, għatu kulur blu trasparenti, u huma ttimbrati b'inka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b'“TMZ”. Il-parti prinċipali hija ttimbrata b'“140”.

Kull kapsula iebbsa hija twila madwar 19.3 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Temozolomide Sandoz huwa indikat għall-kura ta':

- pazjenti adulti bi glioblastoma multiforme li tkun għada kemm giet ddijanostikata flimkien ma' radjoterapija (RT) u wara bħala monoterapija,
- tfal b'età minn tliet snin 'il fuq, adoloxxenti u pazjenti adulti bi glijoma malinna, bħal glioblastoma multiforme jew astrocitoma anaplastika, li jergħu jirkadu jew li jkollhom avvanz tal-marda wara terapija ta' livell normali..

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Temozolomide Sandoz għandu jiġi preskritt biss minn tobba b'esperjenza fil-kura onkologika 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

Temozolomide Sandoz jingħata flimkien ma' radjoterapija fokali (fażi konkomittanti) segwit b'mhux aktar minn 6 cikli ta' monoterapija ta' temozolomide (TMZ) (fażi ta' monoterapija).

Fażi konkomittanti

TMZ jingħata b'mod orali b'doża ta' 75 mg/m² kuljum għal 42 jum flimkien ma' radjoterapija fokali (60 Gy mogħtija fi 30 frazzjoni). Mhux irrakkomandat li jitnaqqsu d-doži, izda 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' jtkompla tul il-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 temporanjament jew għal kollox waqt il-fażi meta jkunu qed jingħataw flimkien skont il-kriterji ta' tossiċità ematoloġika u mhux ematoloġika kif jidher fit-Tabella 1

Tabella 1. Interruzzjoni jew twaqqif tad-dożagġ tat-TMZ meta r-radjuoterapija tingħata fl-istess hin ma' TMZ		
Tossiċità	Interruzzjoni ta' TMZ ^a	Twaqqif ta' TMZ
Għadd assolut ta' newtrofili	≥ 0.5 u $< 1.5 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Għadd ta' tromboċiti	≥ 10 u $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC (hlief għal alopeċja, tqalligh u rimettar)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 jew 4

a: Il-kura b'TMZ mogħti b'mod konkormittanti tista' titkompla meta jiġu sodisfatti 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).

Fażi ta' monoterapija

Erba' ġimgħat wara li tintemm il-fażi konkormittanti ta' TMZ + RT, TMZ jibqa' jingħata sa 6 ċikli ta' kura ta' monoterapija. Id-doża f'Ċiklu 1 (monoterapija) hija 150 mg/m^2 darba kuljum għal 5 ijiem segwiti minn 23 jum mingħajr kura. Fil-bidu ta' Ċiklu 2, id-doża tiżdied għal 200 mg/m^2 jekk it-tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC għal Ċiklu 1 tkun Grad ≤ 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 giet miżjuda f'Ċiklu 2, m'għandux ikun hemm zieda fid-doża fiċ-ċikli sussegwenti. Ladarba id-doża tkun giet miżjuda, tinżamm għal 200 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-fażi ta' monoterapija għandhom jiġu applikati skont it-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 it-Tabella 3.

Tabella 2. Il-livelli tad-doża ta' TMZ għall-kura bħala monoterapija		
Livell tad-doża	Doża ta' TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{jum}$)	Rimarki
- 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

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

a: Il-livelli tad-doża ta' TMZ huma elenkati fit-Tabella 2.

b: TMZ għandu jitwaqqaf jekk:

- livell tad-doża -1 (100 mg/m^2) xorta waħda jirriżulta f'tossiċità mhux aċċettabbli
- l-istess tossiċità mhux ematoloġika ta' Grad 3 (hlief għal alopeċja, tqalligh, rimettar) terġa' ssehh wara tnaqqis fid-doża.

Pazjenti adulti u pedjatriċi minn 3 snin 'il fuq bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Ċiklu ta' kura huwa magħmul minn 28 jum. F'pazjenti li qabel ma kinux ikkurati bil-kimoterapija, TMZ jittiehed mill-halq f'doża ta' 200 mg/m² darba kuljum għall-ewwel 5 ijiem, segwiti minn 23 jum ta' interruzzjoni mill-kura (total ta' 28 jum). F'pazjenti li qabel kienu qegħdin jiġu kkurati bil-kimoterapija, id-doża tal-bidu hija 150 mg/m² darba kuljum, li tiżdied fit-tieni ċiklu għal 200 mg/m² kuljum, għal 5 ijiem jekk ma jkunx hemm tossiċità ematoloġika (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti ta' 3 snin jew aktar, TMZ jintuża biss f'każ ta' glijoma malinna rikorrenti jew progressiva. L-esperjenza f'dawn it-tfal hija limitata hafna (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' TMZ fit-tfal ta' taht it-3 snin ma gewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Pazjenti b'indeboliment epatiku jew renali

Il-farmakokinetiċi ta' TMZ kienu komparabbli f'pazjenti b'funzjoni epatika normali u f'dawk b'indeboliment epatiku hafif jew moderat. M'hemmx dejta disponibbli dwar l-għoti ta' TMZ f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju (Child's Class C) jew b'indeboliment renali. Fuq il-bażi tal-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' TMZ, mhuwiex probabbli li jkun meħtieġ naqqis fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku serju jew bi kwalunkwe grad ta' indeboliment renali. Madankollu, għandha tintuża l-kawtela meta TMZ jingħata f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti anzjani

Fuq il-bażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti ta' età bejn 19-78 sena, l-eliminazzjoni ta' TMZ mhijiex affettwata mill-età. Madankollu, jidher li pazjenti anzjani (> 70 sena) għandhom riskju akbar li jkollhom newtopenija u tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Temozolomide Sandoz kapsuli ibsin għandhom jittiehdu meta wiehed ikun fi stat sajjem.

Il-kapsuli għandhom jinbelghu shah ma' tazza ilma u m'għandhomx jinfethu jew jiġu magħmudin.

Jekk isehh rimettar wara l-għoti tad-doża, it-tieni doża m'għandhiex tingħata dakinhar.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata 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 riattivazzjoni tal-infezzjonijiet

Infezzjonijiet opportunistiċi (bħal pneumonja *Pneumocystis jirovecii*) u riattivazzjoni tal-infezzjonijiet (bħall-HBV, CMV) gew osservati matul il-kura b'TMZ (ara sezzjoni 4.8).

Meningoenċefalite herpetika

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

Pnewmonja bi *Pneumocystis jirovecii*

Intwera li pazjenti li ngħataw TMZ flimkien ma' RT fi prova pilota għall-iskeda mtawwla ta' 42 jum kellhom riskju partikolari li taqbadhom pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii* (PCP). Għalhekk, hija meħtieġa kura 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-limfoċiti. Jekk isseħh limfopenija, huma għandhom jibqgħu għaddejjin bil-profilassi sakemm jirkupraw mill-limfopenija għal grad ≤ 1 .

Jista' jkun hemm aktar każijiet ta' PCP meta TMZ jingħata għal kors ta' dożaġġ itwal. Madankollu, il-pazjenti kollha li jirċievu TMZ, l-aktar daww li jkun qegħdin jirċievu steroidi, għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib għall-iżvilupp ta' 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

Ġiet irrapportata epatite minhabba riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV), li f'xi każijiet irriżultat f'mewt. Qabel ma tinbeda l-kura f'pazjenti b'seroloġija tal-epatite B pożittiva (inklużi daww b'marda attiva) għandhom jiġu kkonsultati esperti fil-mard tal-fwied. Waqt il-kura l-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati u ġestiti b'mod xieraq.

Tossiċità fil-fwied

Ħsara fil-fwied, li tinkludi insuffiċjenza fatali tal-fwied, kienet irrapportata 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, inkluż 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' sseħh diversi ġimghat jew aktar wara l-aħħar kura b'temozolomide.

Tumuri malinni

Każijiet tas-sindromu majelodisplastiku u tumuri malinni sekondarji, inkluż lewkimja majelojde ġew irrapportati b'mod rari ħafna (ara sezzjoni 4.8).

Kura kontra t-tqalligh

Dardir u rimettar huma assoċjati b'mod komuni ħafna ma' TMZ.
Kura kontra t-tqalligh tista' tingħata qabel jew wara li jingħata TMZ.

Pazjenti adulti li jkun għandhom kif ġew iddijanostikati bi glioblastoma multiforme

Kura biex tilqa' għat-tqalligh hija rakkomandata qabel l-ewwel doża tal-faży konkomitanti u hija rakkomandata ħafna waqt il-faży ta' monoterapija.

Pazjenti bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Pazjenti li fiċ-ċikli ta' kura preċedenti, esperjenzaw rimettar qawwi (Grad 3 jew 4) jista' jkollhom bżonn ta' 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, jikkumplikja l-valutazzjoni. Qabel id-dożaġġ, għandhom jintlaħqu dawn il-parametri tal-laboratorju li ġejjin: 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 ġimgha 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 jkun imiss għandu jitnaqqas b'livell wieħed tad-doża (ara sezzjoni 4.2). Il-livelli tad-doži jinkludu 100 mg/m², 150 mg/m², u 200 mg/m². L-inqas doża rakkomandata hija ta' 100 mg/m².

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx esperjenza klinika bl-użu ta' TMZ fi tfal iżgħar minn 3 snin. L-esperjenza fi tfal akbar u fl-adoloxxenti 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 fl-età. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni speċjali meta TMZ jingħata lil pazjenti anzjani.

Pazjenti nisa

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

Pazjenti rġiel

Irgħiel li jkunu qegħdin jiġu trattati b'TMZ huma rrakkomandati biex ma jkollhomx tfal għal mill-anqas 3 xhur wara li jkunu rievew l-aħħar doża u biex jieħdu parir dwar il-krijokonservazzjoni tal-isperma qabel il-kura (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 dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Fi studju separat ta' Fażi I, l-għoti ta' TMZ ma' ranitidine ma wassalx għal tibdil fl-ammont ta' assorbiment ta' temozolomide jew fl-esponiment għall-metabolit attiv tiegħu monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC).

L-ghoti ta' TMZ mal-ikel irrizulta fi tnaqqis ta' 33 % fis- $C_{\max}$ u fi tnaqqis ta' 9 % fl-erja taht il-kurva (AUC).

Billi ma jistax ikun eskluż li t-tibdil f' $C_{\max}$ huwa klinikament sinifikanti, Temozolomide Sandoz ghandu jittiehed mhux mal-ikel.

Fuq il-bazi tal-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fi provi ta' fażi II, l-ghoti flimkien ta' dexamethasone, prochlorperazine, phenytoin, carbamazepine, ondansetron, antagonisti tar-ricettur ta' H₂, jew phenobarbital ma biddilx l-eliminazzjoni ta' Ta' TMZ. L-ghoti flimkien ma' valproic acid kien assoċjat ma' tnaqqis żgħir iżda statistikament rilevanti fl-eliminazzjoni ta' TMZ.

Ma sar l-ebda studju biex jistabbilixxi l-effett ta' TMZ fuq il-metaboliżmu jew l-eliminazzjoni ta' prodotti mediċinali oħrajn. Madankollu, billi TMZ ma jghaddix minn metabolizmu tal-fwied u ma tantx jehel mal-proteini, mhuwiex probabbli li jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali oħrajn (ara sezzjoni 5.2).

L-użu ta' TMZ flimkien ma' sustanzi majelosoppressivi oħrajn jista' jżid il-possibbiltà 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/m² TMZ, kienu muriġa teratoġeniċità u/jew tal-effett tossiku fuq il-fetu (ara sezzjoni 5.3). Temozolomide Sandoz m'ghandux jinghata lil nisa tqal. Jekk l-użu waqt it-tqala jkun ikkunsidrat, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk TMZ jġigx eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem; għaldaqstant, it-treddigh għandu jitwaqqaf meta jkun hemm l-ghoti tal-kura b'TMZ.

Nisa li jistghu jgħorgu tqal

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

Fertilità tar-raġel

TMZ jista' jkollu effetti ġenotossiċi. Għalhekk, irġiel li jkunu qegħdin jiġu kkurati għandhom jużaw miżuni effettivi ta' kontraċezzjoni u jinghataw parir biex ma jkollhomx tfal għal mill-anqas 3 xhur wara l-aħħar doża, u biex jiehdu parir dwar il-krijokonservazzjoni tal-isperma qabel il-kura minhabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minhabba l-kura 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 gheja u nghas (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Esperjenza ta' provi kliniċi

F'pazjenti ttrattati b'TMZ fi provi kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu nawsja, rimettar, stitikezza, anoreksja, ugiġh ta' ras, gheja, konvulżjonijiet, u raxx. Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi ġew irrapportati b'mod komuni; il-frekwenza tas-sejbiet tal-laboratorju ta' Grad 3-4 hija pprezentata wara Tabella 4.

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi osservati fi studji kliniċi u rrappurtati minn użu ta' TMZ wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati f'Tabella 4. Dawn ir-reazzjonijiet huma klassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-frekwenza. Il-gruppi tal-frekwenza huma mqassma skont il-konvenzjoni li ġejja:

Komuni (≥ 1/10); Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); Mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); Rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); Rari hafna (< 1/10,000); Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma minn iżgħar skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni:	Infezzjonijiet, herpes zoster, faringite ^a , kandidjażi fil-halq
Mhux komuni:	Infezzjoni opportunistika (inkluża PCP), sepsis [†] , meningoencefalite erpetika [†] , infezzjoni b'CMV, attivazzjoni mill-ġdid ta' CMV, virus tal-epatite B [†] , herpes simplex, attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjoni, infezzjoni f'ferita, gastroenterite ^b
Neplazmi beninni, malinni u daww mhux speċifikati	
Mhux komuni:	Sindrome mijelodisplastiku (MDS - <i>myelodysplastic syndrome</i>), tumuri malinni sekondarji, inkluża lewkimja mijelojd
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni:	Newtropenija bid-deni, newtropenija, tromboċitopenija, limfopenija, lewkopenija, anemija
Mhux komuni:	Panċitopenija li tiegħu fit-tul, anemija aplastika [†] , panċitopenija, petekje
Disturbi fis-sistema immuni	

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Komuni:	Reazzjoni allergika
Mhux komuni:	Anafilassi
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni:	Cushingoid ^c
Mhux komuni:	Dijabete insipidus
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna:	Anoreksja
Komuni:	Iperglicemija
Mhux komuni:	Ipokalmija, zieda fl-alkaline phosphatase
Disturbi psikjatriċi	
Komuni:	Aġitazzjoni, amnesija, depressjoni, ansjetà, konfużjoni, insomnja
Mhux komuni:	Disturb fl-imġiba, burdata timbidel malajr, allucinazzjoni, apatija
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna:	Konvulżjonijiet, emiparesi, afasja/disfasja, uġiġh ta' ras
Komuni:	Atassja, bilanċ indebolit, konjizzjoni indebolita, konċentrazzjoni indebolita, koxjenza mnaqqsa, sturdament, ipoestesija, memorja indebolita, disturb newrologiku, newropatija ^d , parestesija, hedla 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
Disturbi fl-ġhajnejn	
Komuni:	Emijanopja, vista mċajpra, disturb fil-vista ^e , difett fil-kamp viżiv, diplopja, uġiġh fl-ġhajn
Mhux komuni:	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, ġhajnejn xotti
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Truxija ^f , vertiġini, tinnitus, uġiġh fil-widna ^g
Mhux komuni:	Indeboliment fis-smiġh, iperakużi, otite medja
Disturbi fil-qalb	
Mhux komuni:	Palpitazzjoni
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Emorraġija, emboliżmu fil-pulmun, trombozi fil-vini tal-fond, pressjoni għolja
Mhux komuni:	Emorraġija ċerebrali, fwawar, fwawar ta' shana
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Komuni:	Pulmonite, qtugħ ta' nifs, sinožite, bronkite, sogħla, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs
Mhux komuni:	Insuffiċjenza respiratorja [†] , pulmonite tal-interstizju/pulmonite, fibrozi fil-pulmun, kongestjoni fl-imnieher
Disturbi gastrointestinali	
Komuni hafna:	Dijarea, stitikezza, nawsja, rimettar
Komuni:	Stomatite, uġiġħ fl-addome ^h , dispepsja, disfaġja
Mhux komuni:	Distenzjoni tal-addome, inkontinenza tal-ippurgar, disturb gastrointestinali, murliti, haq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Mhux komuni:	Insuffiċjenza tal-fwied [†] , ħsara fil-fwied, epatite, kolestasi, iperbilirubinimja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni hafna:	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' sensittività eċċessiva għad-dawl, urtikarja, eksantema, dermatite, zieda fil-ħruġ tal-gharaq, pigmentazzjoni mhux normali
Mhux magħrufa:	Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>)
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni:	Mijopatija, dgħufija fil-muskoli, artralġja, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ muskoluskeletriku, mijalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	
Komuni:	Żieda fil-frekwenza tal-awrina, inkontinenza tal-awrina
Mhux komuni:	Disurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni:	Emorraġija mill-vaġina, menorraġja, amenorrea, vaġinite, uġiġħ fis-sider, impotenza
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni hafna:	Għeja
Komuni:	Deni, sintomi bħal tal-influwenza, astenja, telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard, uġiġħ, edima, edima periferali ⁱ
Mhux komuni:	Aggravar tal-kondizzjoni, roġħda esagerata flimkien ma' deni u tkexxix ta' bard, edima fil-wieċ, bidla fil-kulur fl-ilsien, għatx, disturb fis-snien
Investigazzjonijiet	

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Komuni:	Żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied ^j , tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż
Mhux komuni:	Żieda ta' gamma-glutamyltransferase
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni:	Korriment ikkawżat minn radjazzjoni ^k

^a Tinkludi farnigite, faringite tal-immieher u l-faringi, faringite kkawżata minn Streptokokki

^b Tinkludi gastroenterite, gastroenterite kkawżata minn virus

^c Tinkludi cushingoid, sindrome ta' Cushing

^d Tinkludi newropatija, newropatija periferali, polineuropatija, newropatija periferali tas-sensi, newropatija periferali motorja

^e Tinkludi indeboliment fil-vista, disturb fl-ghajnejn

^f Tinkludi truxija, truxija bilaterali, truxija newrosensorja, truxija unilaterali

^g Tinkludi uġigh fil-widna, skumdità fil-widna

^h Tinkludi uġigh fl-addome, uġigh fil-parti t'isfel tal-addome, uġigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, skumdità fl-addome

ⁱ Tinkludi edima periferali, nefha periferali

^j Tinkludi żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-enzimi tal-fwied

^k Tinkludi korriment ikkawżat minn radjazzjoni, korriment fil-ġilda kkawżat minn radjazzjoni

[†] Inkluzi każijiet b'riżultat fatali

Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif giet iddijanjożikata

Riżultati tal-laboratorju

Ġiet osservata majelosuppressjoni (newtrogenija u tromboċitopenija), li hija magħrufa bħala tossiċità li tillimita d-doża għal hafna mis-sustanzi ċitotossiċi, inkluż TMZ. Meta l-anormalitajiet tal-laboratorju u l-avvenimenti avversi kienu kkombinati tul il-fażijiet ta' kura konkometanti u dik bħala monoterapija, kienu osservati anormalitajiet ta' Grad 3 jew Grad 4 fin-newtrofili, inkluż avvenimenti newtrogeni fi 8% tal-pazjenti. Anormalitajiet ta' Grad 3 jew ta' Grad 4 fit-tromboċiti, inkluż effetti tromboċitopeniċi deħru f'14 % tal-pazjenti li ngħataw TMZ.

Glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Riżultati tal-laboratorju

Tromboċitopenija u newtrogenija ta' Grad 3 jew 4 sehhew fi 19 % u fi 17 %, rispettivament, tal-pazjenti kkurati għal glijoma malinna. Dan wassal għal rikoveru l-isptar u/jew waqfien ta' TMZ fi 8 % u f'4 %, rispettivament. Majelosuppressjoni kienet prevedibbli (normalment fl-ewwel fit cikli, bin-nadir ikun bejn Jum 21 u Jum 28), u l-irkupru kien wiehed mgħaġġel, normalment fi żmien 1-2 ġimgħat. Ma giet osservata ebda evidenza ta' majelosuppressjoni kumulattiva. Il-preżenza ta' tromboċitopenija tista' żżid ir-riskju ta' emorraġija, u l-preżenza ta' newtrogenija jew ta' lewkopenija tista' żżid ir-riskju ta' infezzjoni.

Sess

F'analizi bil-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, ta' esperjenza bi prova klinika kien hemm 101 mara u 169 raġel li għalihom, il-valuri l-aktar baxxi tan-newtrofili kienu disponibbli u 110 nisa u 174 raġel li għalihom kien disponibbli l-għadd nadir tal-plejtlits. Kien hemm rati oghla 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 ciklu tat-terapija. F'sett ta' dejta għal glijoma rikorrenti b'400 suġġett, newtrogenija ta' Grad 4

sehhet fi 8 % tan-nisa vs 4 % tas-suġġetti rġiel u tromboċitopenija ta' Grad 4 fi 8 % tan-nisa vs 3 % tas-suġġetti rġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija. Studji għal glijoma rikorrenti b'288 suġġett, newtopenija ta' Grad 4 sehhet fi 1 % tan-nisa vs 0 % tas-suġġetti rġiel u tromboċitopenija ta' Grad 4 fi 8 % tan-nisa vs 3 % tas-suġġetti rġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija.

Popolazzjoni pedjatrika

TMZ mill-ħalq gie studjat f'pazjenti pedjatriċi (età ta' 3-18-il sena) bi glijoma rikorrenti taz-zokk ċentrali tal-mohħ jew astroċitoma rikorrenti ta' grad għoli, f'kors fejn inġhata 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 rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-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/m² (doża totali kull ċiklu matul 5 tijiem) ġew evalwati klinikament f'pazjenti. It-tossiċità ta' limitazzjoni tad-doża kienet ematoloġika u giet irrapportata ma' kwalunkwe doża iżda hija mistennija li tkun iktar serja b'doži aktar qawwijin. Doża eċċessiva ta' 10,000 mg (doża totali f'ċiklu wieħed, matul 5 ijiem) ittiehdet minn pazjent u r-reazzjonijiet avversi rrapportati 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 soppressjoni tal-mudullun, b'infezzjoni jew mingħajr infezzjoni, li f'xi każijiet kienu serji u fit-tul u li wasslu għall-mewt. Fil-każ ta' doża eċċessiva, hija meħtieġa evalwazzjoni ematoloġika. Għandhom jiġu pprovduti miżuri ta' appoġġ kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti antineoplastiċi – Sustanzi ta' alkalizzazzjoni oħrajn, Kodiċi ATC: L01AX03.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif giet iddijanostikata

Total ta' 573 pazjent intgħażlu b'mod randomizzat sabiex jirċievu jew TMZ + RT (n=287) jew RT waħdu (n=286). Il-pazjenti fil-fergħa ta' TMZ + RT irċievew TMZ (75 mg/m²) darba kuljum b'mod konkomittanti, sa mill-ewwel jum ta' RT sal-aħħar jum ta' RT għal 42 jum (sa mhux aktar minn 49 jum). Dan kien segwit b'monoterapija ta' TMZ (150 – 200 mg/m²) f'Jiem 1 – 5 ta' kull ċiklu ta'

28 jum sa 6 ċikli, li bdew 4 ġimghat wara li ntemmet RT. Pazjenti fil-fergħa tal-kontroll ingħataw RT biss. Waqt it-terapija bl-RT u b'dik ikkombinata ma' TMZ kienet meħtieġa terapija biex tilqa' għall-pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ ingħata bħala terapija ta' 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 kien 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'monoterapija ta' TMZ fil-kura ta' pazjenti bi glioblastoma multiforme li kienet għadha kif ġiet iddijanostikata wasslet għal titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza ġenerali (OS) meta mqabbel ma' RT waħedha (Figura 1).

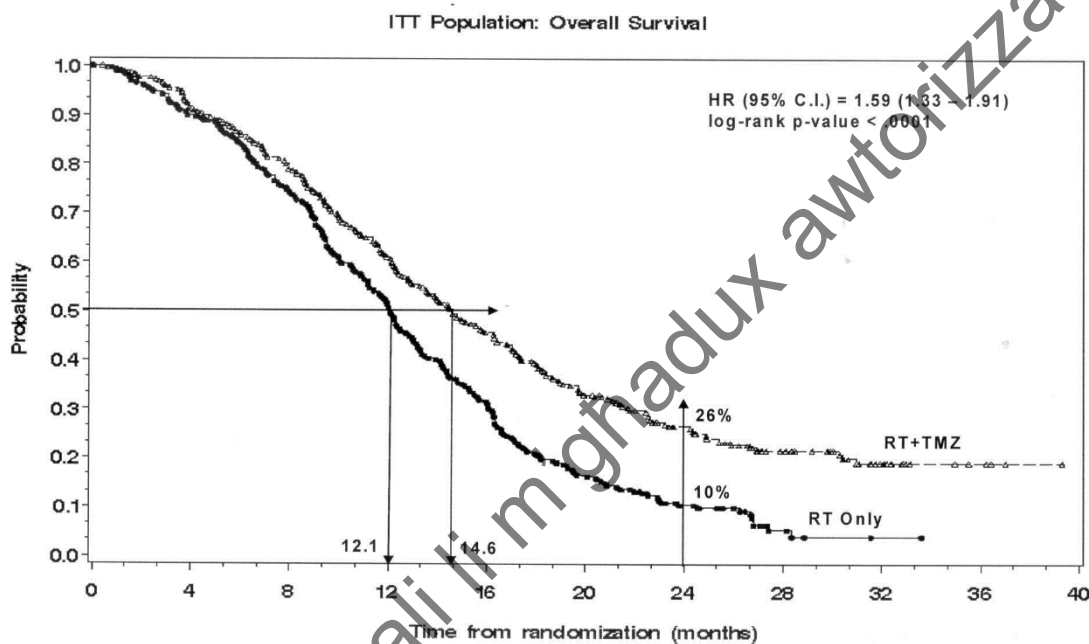


Figura 1: Kuryt Kaplan-Meier għas-sopravivenza ġenerali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata)

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 tal-prestazzjoni ta' Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressiva jew rikorrenti wara kirurġija u RT, kienet ibbażata fuq żewġ provi kliniċi b'TMZ orali. Waħda kienet prova mhux komparattiva f' 138 pazjent (29 % irċewew kemoterapija qabel), u l-oħra kienet prova randomizzata ikkontrollata b'mod attiv ta' TMZ vs procarbazine f'total ta' 225 pazjent (67 % irċewew trattament qabel bil-kemoterapija bbażata fuq nitrosourea). Fiż-żewġ provi, il-punt ta' tmiem primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) kif definita minn skens tal-MRI jew minn aggravar newroloġiku. 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 skens tal-MRI kienet ta' 8 %.

Fil-prova randomizzata ikkontrollata b'mod attiv, il-PFS wara 6 xhur kien ferm akbar 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 $p = 0.33$). Wara 6 xhur, il-porzjon tal-pazjenti li

baqghu hajjin kien ferm oghla fil-fergha ta' TMZ (60 %) meta mqabbel mal-fergha ta' procarbazine (44 %) (chi-square $p = 0.019$). F'pazjenti li ngħataw il-kemoterapija qabel, il-benefiċċju kien indikat f'dawk b'KPS ta' ≥ 80 .

Tagħrif dwar iż-żmien sakemm l-istatus newroloġiku mar għall-aġar iffavorixxa TMZ fuq procarbazine, kif għamel it-tagħrif dwar iż-żmien meta l-istatus ta' prestazzjoni mar għall-aġar (tnaqqis għal KPS ta' < 70 jew tnaqqis b'mill-inqas 30 punt) Iż-żminijiet medjani għall-progressjoni f'dawn il-punti ta' tmiem 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 b'iktar minn centru wiehed, 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 kien ta' 46 %. Il-PFS medjan kien ta' 5.4 xhur. Il-medjan tas-sopravivenza totali kien ta' 14.6 xhur. Ir-rata ta' rispons, ibbażata fuq il-valutazzjoni tal-reviżur ċentrali, kienet ta' 35 % (13 CR u 43 PR) għall-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata (ITT) $n=162$. Fi 43 pazjent, ġie rrapportat mard stabbli. Is-sopravivenza mingħajr episodji wara 6 xhur għall-popolazzjoni ITT kienet ta' 44 % b'medjan ta' sopravivenza mingħajr episodji ta' 4.6 xhur, li kien simili għar-riżultati tas-sopravivenza mingħajr progressjoni. Għall-popolazzjoni eliġibbli għall-istoloġija, ir-riżultati tal-effikaċja kienu simili. Li jintlaħaq rispons oġġettiv radjoloġiku jew li jinżamm l-istatus mingħajr progressjoni, kien assoċjat hafna ma' kemm inżammet jew tjiebet il-kwalità tal-ħajja.

Popolazzjoni pedjatrika

TMZ orali kien studjat f'pazjenti pedjatriċi (età 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 jiġi idrolizzat b'mod spontanju għal 5-amino-imidazole-4-carboxamide (AIC), intermedju magħruf fil-bijosintesi ta' purine u aċidi nuklejiċi u għal methylhydrazine, li huwa maħsub li huwa l-ispeċi attiv li jagħmel l-alkalizzazzjoni. Iċ-ċitotossicità ta' MTIC hija maħsuba li ġejja primarjament mill-alkalizzazzjoni tad-DNA, l-aktar fil-pożizzjonijiet O⁶ u N⁷ ta' guanine. Fir-rigward tal-AUC ta' TMZ, l-esponiment għal MTIC u AIC huwa 2.4 % u 23 %, rispettivament. *In vivo* it-t_{1/2} ta' MTIC kien simili għal dak ta' TMZ, 1.8 siegħa.

Assorbiment

Wara l-ġoti 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 tikketat b'¹⁴C, il-medja tal-ammont ta' ¹⁴C fl-ippurgar aktar minn 7 ijiem wara d-doża kienet 0.8% li tindika assorbiment komplet.

Distribuzzjoni

TMZ juri li 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-demmi u l-moħħ u jinstab fis-CSF. Il-fatt li jippenetra fis-CSF ġie kkonfermat f'pazjent wiehed; l-esponiment għal CSF fuq il-bażi tal-AUC ta' TMZ kien ta' madwar 30 % ta' dak fil-plażma, li huwa konsistenti mad-dejta mill-annimali.

Eliminazzjoni

Il-half-life ($t_{1/2}$) fil-plażma huwa ta' madwar 1.8 sigħat. Il-mod ewlieni tal-eliminazzjoni ta' ^{14}C huwa dak renali. Wara għotja 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 mhux identifikati.

Il-konċentrazzjonijiet tal-plażma jiżdiedu b'mod relatat mad-doża. It-tneħħija mill-plażma, il-volum tad-distribuzzjoni u l-half-life huma indipendenti mid-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Analizi tal-farmakokinetiċi ta' TMZ ibbażata fuq il-popolazzjoni uriet 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 jixbhu lil dawk osservati f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali.

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

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

Saru studji dwar it-tossicità fuq ċiklu wiehed (dożaġġ ta' 5 ijiem, 23 jum mingħajr trattament), 3- u 6-ċikli fuq il-firien u l-klieb. Il-miri primarji tat-tossicità nkludew il-mudullun, is-sistema limforettikulari, it-testikoli u l-apparat gastro-intestinali u, f'dożi aktar qawwija, li kienu letali għal 60 % sa 100 % tal-firien u l-klieb ittestjati, seħħet degenerazzjoni tar-retina. Kien hemm evidenza li l-biċċa l-kbira tat-tossicità kienet riversibbli, hlief f'episodji avversi fis-sistema riproduttiva tal-irġiel u fid-degenerazzjoni tar-retina. Madankollu, minhabba li d-dożi implikati fid-degenerazzjoni tar-retina kienu fil-medda tad-doża li tikkaġuna l-mewt, u l-eċċa effett komparabbli ma kien osservat fi studji kliniċi, din is-sejba ma tqisix li għandha rilevanza klinika.

TMZ huwa sustanza *alkylating* embrijotossika, teratoġenika, u ġenotossika. TMZ huwa aktar tossiku għall-firien u għall-klieb milli għall-bnedmin, u d-doża klinika tqarreb lejn id-doża minima li tikkaġuna l-mewt fil-firien u fil-klieb. It-tnaqqis fil-lewkoċiti u fil-plejtlets relatat mad-doża jidher li huwa indikatur sensittiv tat-tossicità. Varjetà ta' neoplażmi, li jinkudu karċinomi mammarij, keratokantoma tal-ġilda u *basal cell adenoma* kienu osservati fi studju ta' 6 ċikli fuq il-firien, filwaqt li l-eċċa tumor jew tibdil pre-neoplastiku ma kien evidenti fi studji fuq il-klieb. Il-firien jidher li huma partikolarment sensittivi għall-effetti onkoġeniċi ta' TMZ, bl-ewwel tumuri jseħħu fi żmien 3 xhur mid-dożaġġ tal-bidu. Il-perijodu ta' *latency* huwa qasir hafna, anke għal sustanzi ta' alkalizzazzjoni.

Ir-riżultati ta' testijiet ta' aberrazzjoni tal-kromożomi tal-Ames/salmonella u l-Limfoċit tad-Demm Periferali Uman (HPBL) urew rispons pożittiv għall-mutaġenicità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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)

Indigo carmine (E 132)

Ilma

Linka tal-istampar:

Shellac

Black iron oxide (E 172)

Potassium hydroxide

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Flixxun

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Ahżen fil-pakkett oriġinali.

Żomm il-flixxien magħluqin sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Qartas

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Fixkun

Fliexken tal-ħġieġ kulur ambra ta' Tip III b'tapp tal-polypropylene li ma jinfetħx mit-tfal u li fihom 5 jew 20 kapsula iebsa.

Il-fliexken fihom pawċ għal dessikant.

Il-kartuna fiha flixxun wiehed.

Qartas

Qartas tal-poliester/aluminju/polietilene (PET/alu/PE).

Kull qartas fih 1 kapsula iebsa.

Daqs tal-pakkett ta' 5 jew 20 kapsula iebsa ssiġillati individwalment fi qratas

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniggar ieħor

Il-kapsuli m'għandhomx jinfetħu. Jekk il-kapsula jiġrilha l-ħsara, il-kuntatt tal-kontenut tat-trab mal-gilda, mal-membrani mukużi jew mal-ghajnejn għandu jiġi evitat. Jekk Temozolomide Sandoz jiġi f'kuntatt mal-gilda jew mal-mukoża, għandu jitlaħlaħ mill-ewwel u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma.

Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir parir bex iżommu l-kapsuli fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal, preferibbilment f'armarju maqful. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/617/013
EU/1/10/617/014
EU/1/10/617/031
EU/1/10/617/032

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Marzu 2010
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Novembru 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Temozolomide Sandoz 180 mg kapsuli ibsin.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebbsa fiha 180 mg ta' temozolomide.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kapsula iebbsa fiha 131.4 mg ta' anhydrous lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebbsa (kapsula).

Il-kapsuli ibsin għandhom il-parti prinċipali kulur abjad, għatu kulur marun hamrani, u huma ttimbrati b'inka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b'“TMZ”. Il-parti prinċipali hija ttimbrata b'“180”.

Kull kapsula iebbsa hija twila madwar 19.3 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Temozolomide Sandoz huwa indikat għall-kura ta':

- pazjenti adulti bi glioblastoma multiforme li tkun għada kemm giet iddijanostikata flimkien ma' radjuterapija (RT) u wara bħala monoterapija,
- tfal b'età minn tliet snin 'il fuq, adoloxxenti u pazjenti adulti bi glijoma malinna, bħal glioblastoma multiforme jew astrocitoma anaplastika, li jergħu jirkadu jew li jkollhom avvanz tal-marda wara terapija ta' livell normali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Temozolomide Sandoz għandu jiġi preskritt biss minn tobba b'esperjenza fil-kura onkologika 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

Temozolomide Sandoz jingħata flimkien ma' radjuterapija fokali (fażi konkomittanti) segwit b'mhux aktar minn 6 cikli ta' monoterapija ta' temozolomide (TMZ) (fażi ta' monoterapija).

Fażi konkomittanti

TMZ jingħata b'mod orali b'doża ta' 75 mg/m² kuljum għal 42 jum flimkien ma' radjuterapija fokali (60 Gy mogħtija fi 30 frazzjoni). Mhux irrakkomandat li jitnaqqsu d-doži, izda ttardjar jew waqfien tal-għoti ta' TMZ għandu jiġi deċiż kull gimgħa skont kriterji ta' tossiċità ematoloġika u dik mhux ematoloġika. L-għoti ta' TMZ jista' jtkompla tul il-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 temporanjament jew għal kollox waqt il-faži meta jkun qed jingħataw flimkien skont il-kriterji ta' tossiċità ematoloġika u mhux ematoloġika kif jidher fit-Tabella 1

Tabella 1. Interruzzjoni jew twaqqif tad-dożagġ tat-TMZ meta r-radjuoterapija tingħata fl-istess hin ma' TMZ		
Tossiċità	Interruzzjoni ta' TMZ ^a	Twaqqif ta' TMZ
Għadd assolut ta' newtrofili	≥ 0.5 u $< 1.5 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Għadd ta' tromboċiti	≥ 10 u $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC (hlief għal alopeċja, tqalligh u rimettar)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 jew 4

a: Il-kura b'TMZ mogħti b'mod konkormittanti tista' titkompla meta jiġu sodisfatti 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 tintemm il-faži konkormittanti ta' TMZ + RT, TMZ jibqa' jingħata sa 6 ċikli ta' kura ta' monoterapija. Id-doża f'Ċiklu 1 (monoterapija) hija 150 mg/m^2 darba kuljum għal 5 ijiem segwiti minn 23 jum mingħajr kura. Fil-bidu ta' Ċiklu 2, id-doża tiżdied għal 200 mg/m^2 jekk it-tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC għal Ċiklu 1 tkun Grad ≤ 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 giet miżjuda f'Ċiklu 2, m'għandux ikun hemm zieda fid-doża fiċ-ċikli sussegwenti. Ladarba id-doża tkun giet miżjuda, tinżamm għal 200 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 jiġu applikati skont it-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.

Tabella 2. Il-livelli tad-doża ta' TMZ għall-kura bħala monoterapija		
Livell tad-doża	Doża ta' TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{jum}$)	Rimarki
- 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

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

a: Il-livelli tad-doża ta' TMZ huma elenkati fit-Tabella 2.

b: TMZ għandu jitwaqqaf jekk:

- livell tad-doża -1 (100 mg/m^2) xorta waħda jirriżulta f'tossiċità mhux aċċettabbli
- l-istess tossiċità mhux ematoloġika ta' Grad 3 (hlief għal alopeċja, tqalligh, rimettar) terġa' ssehh wara tnaqqis fid-doża.

Pazjenti adulti u pedjatriċi minn 3 snin 'il fuq bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Ċiklu ta' kura huwa magħmul minn 28 jum. F'pazjenti li qabel ma kinux ikkurati bil-kimoterapija, TMZ jittiehed mill-halq f'doża ta' 200 mg/m² darba kuljum għall-ewwel 5 ijiem, segwiti minn 23 jum ta' interruzzjoni mill-kura (total ta' 28 jum). F'pazjenti li qabel kienu qegħdin jiġu kkurati bil-kimoterapija, id-doża tal-bidu hija 150 mg/m² darba kuljum, li tiżdied fit-tieni ċiklu għal 200 mg/m² kuljum, għal 5 ijiem jekk ma jkunx hemm tossiċità ematoloġika (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti ta' 3 snin jew aktar, TMZ jintuża biss f'każ ta' glijoma malinna rikorrenti jew progressiva. L-esperjenza f'dawn it-tfal hija limitata hafna (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' TMZ fit-tfal ta' taht it-3 snin ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Pazjenti b'indeboliment epatiku jew renali

Il-farmakokinetiċi ta' TMZ kienu komparabbli f'pazjenti b'funzjoni epatika normali u f'dawk b'indeboliment epatiku hafif jew moderat. M'hemm dejta disponibbli dwar l-għoti ta' TMZ f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju (Child's Class C) jew b'indeboliment renali. Fuq il-bażi tal-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' TMZ, mhuwiex probabbli li jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku serju jew bi kwalunkwe grad ta' indeboliment renali. Madankollu, għandha tintuża l-kawtela meta TMZ jingħata f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti anzjani

Fuq il-bażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti ta' età bejn 19-78 sena, l-eliminazzjoni ta' TMZ mhijiex affettwata mill-età. Madankollu, jidher li pazjenti anzjani (> 70 sena) għandhom riskju akbar li jkollhom newtropenija u tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Temozolomide Sandoz kapsuli ibsin għandhom jittiehdu meta wiehed ikun fi stat sajjem.

Il-kapsuli għandhom jinbelghu shah ma' tazza ilma u m'għandhomx jinfethu jew jiġu magħmudin.

Jekk isehh rimettar wara l-għoti tad-doża, it-tieni doża m'għandhiex tingħata dakinhar.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata 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 riattivazzjoni tal-infezzjonijiet

Infezzjonijiet opportunistiċi (bħal pneumonja *Pneumocystis jirovecii*) u riattivazzjoni tal-infezzjonijiet (bħall-HBV, CMV) ġew osservati matul il-kura b'TMZ (ara sezzjoni 4.8).

Meningoenċefalite herpetika

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

Pnewmonja bi *Pneumocystis jirovecii*

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

Jista' jkun hemm aktar każijiet ta' PCP meta TMZ jingħata għal kors ta' dożaġg itwal. Madankollu, il-pazjenti kollha li jirċievu TMZ, l-aktar daww li jkunu qed jirċievu steroidi, għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib għall-iżvilupp ta' 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

Ġiet irrapportata epatite minhabba riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV), li f'xi każijiet irriżultat f'mewt. Qabel ma tinbeda l-kura f'pazjenti b'seroloġija tal-epatite B pożittiva (inklużi daww b'marda attiva) għandhom jiġu kkonsultati esperti fil-mard tal-fwied. Waqt il-kura l-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati u ġestiti b'mod xieraq.

Tossiċità fil-fwied

Ħsara fil-fwied, li tinkludi insuffiċjenza fatali tal-fwied, kienet irrapportata 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, inkluż 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 tas-sindromu majelodisplastiku u tumuri malinni sekondarji, inkluż lewkimja majelojde ġew irrapportati b'mod rari ħafna (ara sezzjoni 4.8).

Kura kontra t-tqalligh

Dardir u rimettar huma assoċjati b'mod komuni ħafna ma' TMZ.
Kura kontra t-tqalligh tista' tingħata qabel jew wara li jingħata TMZ.

Pazjenti adulti li jkunu għadhom kif ġew iddijanostikati bi glioblastoma multiforme

Kura biex tilqa' għat-tqalligh hija rakkomandata qabel l-ewwel doża tal-faży konkomitanti u hija rakkomandata ħafna waqt il-faży ta' monoterapija.

Pazjenti bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Pazjenti li fiċ-ċikli ta' kura preċedenti, esperjenzaw rimettar qawwi (Grad 3 jew 4) jista' jkollhom bżonn ta' 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, jikkumplikja l-valutazzjoni. Qabel id-dożaġġ, għandhom jintlaħqu dawn il-parametri tal-laboratorju li ġejjin; 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 ġimgha sakemm l-ANC ikun $> 1.5 \times 10^9/l$ u l-għadd tal-plejtlets ikun $> 100 \times 10^9/l$. Jekk l-ANC jaqsa għal $< 1.0 \times 10^9/l$ jew l-għadd tal-plejtlets ikun $< 50 \times 10^9/l$ waqt xi ċiklu, iċ-ċiklu li jkun imiss għandu jitnaqqas b'livell wieħed tad-doża (ara sezzjoni 4.2). Il-livelli tad-doži jinkludu 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 , u 200 mg/m^2 . L-inqas doża rakkomandata hija ta' 100 mg/m^2 .

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx esperjenza klinika bl-użu ta' TMZ fi tfal iżgħar minn 3 snin. L-esperjenza fi tfal akbar u fl-adoloxxenti 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 fl-età. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni speċjali meta TMZ jingħata lil pazjenti anzjani.

Pazjenti nisa

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

Pazjenti rġiel

Irgħiel li jkunu qegħdin jiġu trattati b'TMZ huma rrakkomandati biex ma jkollhomx tfal għal mill-anqas 3 xhur wara li jkunu rievew l-aħħar doża u biex jieħdu parir dwar il-krijokonservazzjoni tal-isperma qabel il-kura (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 dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Fi studju separat ta' Fażi I, l-għoti ta' TMZ ma' ranitidine ma wassalx għal tibdil fl-ammont ta' assorbiment ta' temozolomide jew fl-esponiment għall-metabolit attiv tiegħu monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC).

L-ghoti ta' TMZ mal-ikel irrizulta fi tnaqqis ta' 33 % fis- C_{max} u fi tnaqqis ta' 9 % fl-erja taht il-kurva (AUC).

Billi ma jistax ikun eskluż li t-tibdil f' C_{max} huwa klinikament sinifikanti, Temozolomide Sandoz għandu jittiehed mhux mal-ikel.

Fuq il-baži tal-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fi provi ta' fażi II, l-ghoti flimkien ta' dexamethasone, prochlorperazine, phenytoin, carbamazepine, ondansetron, antagonisti tar-riċettur ta' H₂, jew phenobarbital ma biddilx l-eliminazzjoni ta' Ta' TMZ. L-ghoti flimkien ma' valproic acid kien assoċjat ma' tnaqqis żgħir iżda statistikament rilevanti fl-eliminazzjoni ta' TMZ.

Ma sar l-ebda studju biex jistabbilixxi l-effett ta' TMZ fuq il-metaboliżmu jew l-eliminazzjoni ta' prodotti mediċinali oħrajn. Madankollu, billi TMZ ma jgħaddix minn metabolizmu tal-fwied u ma tantx jehel mal-proteini, mhuwiex probabbli li jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali oħrajn (ara sezzjoni 5.2).

L-użu ta' TMZ flimkien ma' sustanzi majelosoppressivi oħrajn jista' jżid il-possibbiltà 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/m² TMZ, kienu muriġa teratoġeniċità u/jew tal-effett tossiku fuq il-fetu (ara sezzjoni 5.3). Temozolomide Sandoz m'għandux jingħata lil nisa tqal. Jekk l-użu waqt it-tqala jkun ikkunsidrat, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk TMZ jigi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem; għaldaqstant, it-treddigh għandu jitwaqqaf meta jkun hemm l-ghoti tal-kura b'TMZ.

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

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

Fertilità tar-raġel

TMZ jista' jkollu effetti ġenotossiċi. Għalhekk, irġiel li jkunu qegħdin jiġu kkurati għandhom jużaw miżuni effettivi ta' kontraċezzjoni u jingħataw parir biex ma jkollhomx tfal għal mill-anqas 3 xhur wara l-aħħar doża, u biex jiehdu parir dwar il-krijokonservazzjoni tal-isperma qabel il-kura minhabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minhabba l-kura 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 gheja u nġhas (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Esperjenza ta' provi kliniċi

F'pazjenti ttrattati b'TMZ fi provi kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu nawsja, rimettar, stitikezza, anoreksja, ugiġh ta' ras, gheja, konvulżjonijiet, u raxx. Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi ġew irrapportati b'mod komuni; il-frekwenza tas-sejbiet tal-laboratorju ta' Grad 3-4 hija pprezentata wara Tabella 4.

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi osservati fi studji kliniċi u rrapportati minn użu ta' TMZ wara t-tqeghid 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 (≥ 1/10); Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); Mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); Rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); Rari hafna (< 1/10,000); Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma minn iżjed skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni:	Infezzjonijiet, herpes zoster, faringite ^a , kandidjażi fil-ħalq
Mhux komuni:	Infezzjoni opportunistika (inkluża PCP), sepsis [†] , meningoencefalite erpetika [†] , infezzjoni b'CMV, attivazzjoni mill-gdid ta' CMV, virus tal-epatite B [†] , herpes simplex, attivazzjoni mill-gdid ta' infezzjoni, infezzjoni f'ferita, gastroenterite ^b
Neplażmi benigni, malinni u daww mhux speċifikati	
Mhux komuni:	Sindrome mijelodisplastiku (MDS - <i>myelodysplastic syndrome</i>), tumuri malinni sekondarji, inkluża lewkimja mijelojd
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni:	Newtropsenja bid-deni, newtropsenja, trombocitopenija, limfopenija, lewkoopnija, anemija
Mhux komuni:	Panċitopenija li tiegħi fit-tul, anemija aplastika [†] , panċitopenija, petekje
Disturbi fis-sistema immuni	
Komuni:	Reazzjoni allergika

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Mhux komuni:	Anafilassi
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni:	Cushingoid ^c
Mhux komuni:	Dijabete insipidus
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna:	Anoreksja
Komuni:	Iperglicemija
Mhux komuni:	Ipokalmija, zieda fl-alkaline phosphatase
Disturbi psikjatriċi	
Komuni:	Aġitazzjoni, amnesija, depressjoni, ansjeta, konfużjoni, insomnja
Mhux komuni:	Disturb fl-imġiba, burdata tinbidei malajr, allucinazzjoni, apatija
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna:	Konvulżjonijiet, emiparesi, afasja/disfasja, uġigh ta' ras
Komuni:	Atassja, bilanċ indebolit, konjizzjoni indebolita, konċentrazzjoni indebolita, koxjenza mnaqqa, sturdament, ipoestesija, memorja indebolita, disturb newroloġiku, newropatija ^d , parestesija, hedla ta' nġhas, disturb fit-tahdit, tahsir tat-togħma, roghda
Mhux komuni:	Status epilepticus, emipleġja, disturb ekstrapiramidali, parożmija, mixja mhux normali, iperestesija, disturb fis-sensi, koordinazzjoni mhux normali
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni:	Emijanopja, vista mċajpra, disturb fil-vista ^e , difett fil-kamp viżiv, diplopja, uġigh fl-ghajn
Mhux komuni:	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, ghajnejn xotti
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Truxija ^f , vertiġini, tinnitus, uġigh fil-widna ^g
Mhux komuni:	Indeboliment fis-smiġh, iperakużi, otite medja
Disturbi fil-qalb	
Mhux komuni:	Palpitazzjoni
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Emorraġija, emboliżmu fil-pulmun, trombozi fil-vini tal-fond, pressjoni għolja
Mhux komuni:	Emorraġija ċerebrali, fwawar, fwawar ta' shana
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni:	Pulmonite, qtugħ ta' nifs, sinożite, bronkite, sogħla, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide	
Mhux komuni:	Insuffiċjenza respiratorja [†] , pulmonite tal-interstizju/pulmonite, fibrozi fil-pulmun, kongestjoni fl-imnieher
Disturbi gastrointestinali	
Komuni hafna:	Dijarea, stitikezza, nawsja, rimettar
Komuni:	Stomatite, uġiġh fl-addome ^h , dispepsja, disfagġja
Mhux komuni:	Distenzjoni tal-addome, inkontinenza tal-ippurgar, disturb gastrointestinali, murliti, haq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Mhux komuni:	Insuffiċjenza tal-fwied [†] , ħsara fil-fwied, epatite, kolestasi, iperbilirubinimja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni hafna:	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' sensittività eċċessiva għad-dawl, urtikarja, eksantema, dermatite, zieda fil-hruġ tal-gharaq, pigmentazzjoni mhux normali
Mhux magħrufa:	Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>)
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni:	Mijopatija, dgħufija fil-muskoli, artralġja, uġiġh fid-dahar, uġiġh muskoluskelettriku, mijalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni:	Żieda fil-frekwenza tal-awrina, inkontinenza tal-awrina
Mhux komuni:	Disurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni:	Emorraġija mill-vaġina, menorraġja, amenorrea, vaginite, uġiġh fis-sider, impotenza
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni hafna:	Gheja
Komuni:	Deni, sintomi bħal tal-influwenza, astenja, telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard, uġiġh, edima, edima periferali ⁱ
Mhux komuni:	Aggravar tal-kondizzjoni, roġhda esagerata flimkien ma' deni u tkexkix ta' bard, edima fil-wieċ, bidla fil-kulur fl-ilsien, għatx, disturb fis-snien
Investigazzjonijiet	
Komuni:	Żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied ^j , tnaqqis fil-piż, zieda fil-piż

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide	
Mhux komuni:	Żieda ta' gamma-glutamyltransferase
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni:	Korriment ikkawżat minn radjazzjoni ^k

^a Tinkludi farniġite, farinġite tal-immieher u l-faringi, farinġite kkawżata minn Streptokokki

^b Tinkludi gastroenterite, gastroenterite kkawżata minn virus

^c Tinkludi cushingoid, sindrome ta' Cushing

^d Tinkludi newropatija, newropatija periferali, polineuropatija, newropatija periferali tas-sensi, newropatija periferali motorja

^e Tinkludi indeboliment fil-vista, disturb fl-ġhajnejn

^f Tinkludi truxija, truxija bilaterali, truxija newrosensorja, truxija unilaterali

^g Tinkludi uġiġh fil-widna, skumdità fil-widna

^h Tinkludi uġiġh fl-addome, uġiġh fil-parti t'isfel tal-addome, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome, skumdità fl-addome

ⁱ Tinkludi edima periferali, nefha periferali

^j Tinkludi żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-enzimi tal-fwied

^k Tinkludi korriment ikkawżat minn radjazzjoni, korriment fil-ġilda kkawżat minn radjazzjoni

[†] Inkluzi każijiet b'riżultat fatali

Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif ġiet iddijanostikata

Riżultati tal-laboratorju

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

Glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Riżultati tal-laboratorju

Tromboċitopenija u newtropenija ta' Grad 3 jew 4 seħħew fi 19 % u fi 17 % , rispettivament, tal-pazjenti kkurati għal glijoma malinna. Dan wassal għal rikoveru l-isptar u/jew waqfien ta' TMZ fi 8 % u f' 4 %, rispettivament. Majelosuppressjoni kienet prevedibbli (normalment fl-ewwel ftit ċikli, bin-nadir ikun bejn Jum 21 u Jum 28), u l-irkupru kien wieħed mgħaġġel, normalment fi żmien 1-2 ġimgħat. Ma ġiet osservata ebda evidenza ta' majelosuppressjoni kumulattiva. Il-preżenza ta' tromboċitopenija tista' żżid ir-riskju ta' emorraġija, u l-preżenza ta' newtropenija jew ta' lewkopenija tista' żżid ir-riskju ta' infezzjoni.

Sess

F'analizi bil-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, ta' esperjenza bi prova klinika kien hemm 101 mara u 169 raġel li għalihom, il-valuri l-aktar baxxi tan-newtrofili kienu disponibbli u 110 nisa u 174 raġel li għalihom in-Nadir l-aktar baxxi tal-plejtlets kienu disponibbli. Kien hemm rati oghla ta' newtropenija 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'sett ta' dejta għal glijoma rikorrenti b'400 suġġett, newtropenija ta' Grad 4 seħħet fi 8 % tan-nisa vs 4 % tas-suġġetti rġiel u tromboċitopenija ta' Grad 4 fi 8 % tan-nisa vs 3 % tas-suġġetti rġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija. Studji għal glijoma rikorrenti b'288 suġġett,

newtropenija ta' Grad 4 sehhet fi 1 % tan-nisa vs 0 % tas-suġġetti rġiel u tromboċitopenija ta' Grad 4 fi 8 % tan-nisa vs 3 % tas-suġġetti rġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija.

Popolazzjoni pedjatrika

TMZ mill-ħalq gie 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 rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-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/m² (doża totali kull ċiklu matul 5 ijiem) ġew evalwati klinikament f'pazjenti. It-tossiċità ta' limitazzjoni tad-doża kienet ematoloġika u giet irrapportata ma' kwalunkwe doża iżda hija mistennija li tkun iktar serja b'doži aktar qawwijin. Doża eċċessiva ta' 10,000 mg (doża totali f'ċiklu wieħed, matul 5 ijiem) ittiehdet minn pazjent u r-reazzjonijiet avversi rrapportati 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 soppressjoni tal-mudullun, b'infezzjoni jew mingħajr infezzjoni, li f'xi każijiet kienu serji u fit-tul u li wasslu għall-mewt. Fil-każ ta' doża eċċessiva, hija meħtieġa evalwazzjoni ematoloġika. Għandhom jiġu pprovduti miżuri ta' appoġġ kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapevtika: Agenti antineoplastiċi – Sustanzi ta' alkalizzazzjoni oħrajn, Kodiċi ATC: L01AX03

Mekkanizmu ta' azzjoni

Temozolomide huwa triazene, li fil-pH fiżjoloġiku jinbidel malajr fis-sustanza attiva monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC). Huwa maħsub li ċ-ċitotossiċità ta' monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC) hija primarjament minħabba l-alkylation fil-pożizzjoni O⁶ ta' guanine, b'alkylation addizzjonali li sseħħ ukoll fil-pożizzjoni N⁷. Griehi 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 intgħażlu b'mod randomizzat sabiex jirċievu jew TMZ + RT (n=287) jew RT waħdu (n=286). Il-pazjenti fil-fergħa ta' TMZ + RT irċewew TMZ (75 mg/m²) darba kuljum b'mod konkomittanti, sa mill-ewwel jum ta' RT sal-aħħar jum ta' RT għal 42 jum (sa mhux aktar minn 49 jum). Dan kien segwit b'monoterapija ta' TMZ (150 – 200 mg/m²) f'Jiem 1 – 5 ta' kull ċiklu ta' 28 jum sa 6 ċikli, li bdew 4 ġimgħat wara li ntemmet RT. Pazjenti fil-fergħa tal-kontroll ingħataw RT

biss. Waqt it-terapija bl-RT u b'dik ikkombinata ma' TMZ kienet meħtieġa terapija biex tilqa' għall-pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ ingħata bħala terapija ta' salvataġġ fil-fażi ta' follow-up f'161 pazjent mill-282 (57 %) fil-fergħa b'RT wahdu, u f'62 pazjent mill-277 (22 %) fil-fergħa ta' TMZ + RT.

Il-proporzjon tal-periklu (HR) għas-sopravivenza ġenerali kien 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'monoterapija ta' TMZ fil-kura ta' pazjenti bi glioblastoma multiforme li kienet għadha kif giet iddijanostikata wasslet għal titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza ġenerali (OS) meta mqabbel ma' RT waħedha (Figura 1).

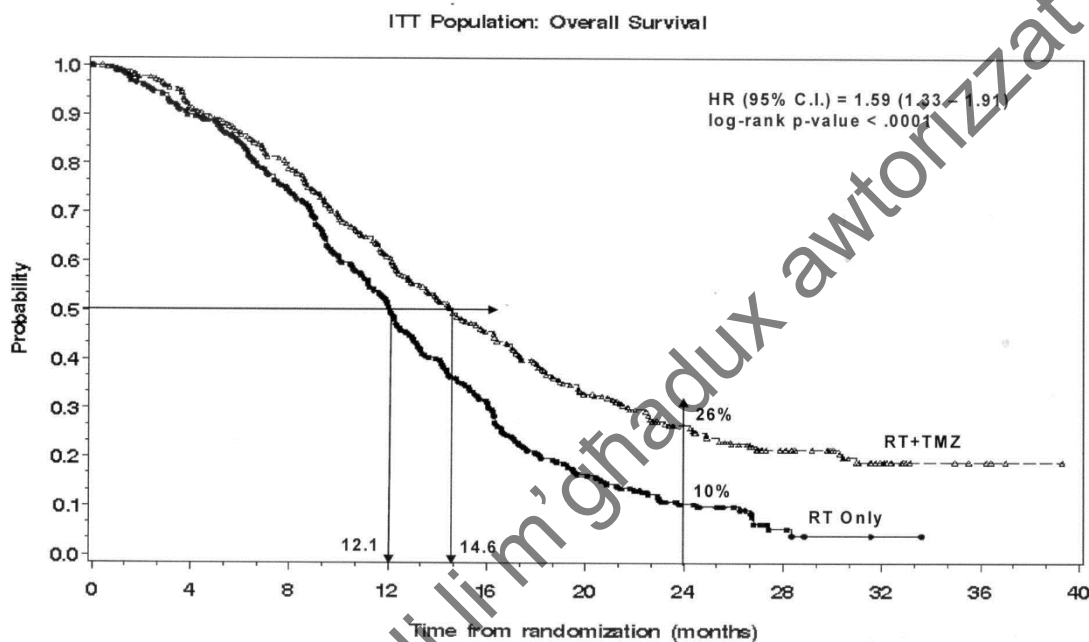


Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza ġenerali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata)

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

Glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Dejta dwar l-efficacia klinika f'pazjenti bi glioblastoma multiforme (Status tal-prestazzjoni ta' Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressiva jew rikorrenti wara kirurgija u RT, kienet ibbażata fuq żewġ provi klinici b'TMZ orali. Waħda kienet prova mhux komparattiva f'138 pazjent (29 % irċewew kemoterapija qabel), u l-oħra kienet prova randomizzata ikkontrollata b'mod attiv ta' TMZ vs procarbazine f'total ta' 225 pazjent (67 % irċewew trattament qabel bil-kemoterapija bbażata fuq nitrosourea). Fiż-żewġ provi, il-punt ta' tmiem primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) kif definita minn skens tal-MRI jew minn aggravar newroloġiku. Fl-istudju mhux komparattiv, il-PFS wara 6 xhur kien ta' 19 %, is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 2.1 xhur, u l-medjan tas-sopravivenza totali kien ta' 5.4 xhur. Ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) ibbażata fuq skens tal-MRI kienet ta' 8 %.

Fil-prova randomizzata ikkontrollata b'mod attiv, il-PFS wara 6 xhur kien ferm akbar 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 $p = 0.33$). Wara 6 xhur, il-porzjon tal-pazjenti li baqgħu hajjin kien ferm oġġla fil-fergħa ta' TMZ (60 %) meta mqabbel mal-fergħa ta' procarbazine

(44 %) (chi-square $p = 0.019$). F'pazjenti li ngħataw il-kemoterapija qabel, il-benefiċċju kien indikat f'dawk b'KPS ta' ≥ 80 .

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

Astrocitoma anaplastika rikorrenti

Fi prova b'iktar minn centru wiehed, prospettiva ta' fażi II li evalwat is-sigurtà u l-effikaċja ta' TMZ orali fit-trattament ta' pazjenti b'astrocitoma anaplastika wara l-ewwel rikaduta, wara 6 xhur il-PFS kien ta' 46 %. Il-PFS medjan kien ta' 5.4 xhur. Il-medjan tas-sopravivenza totali kien ta' 14.6 xhur. Ir-rata ta' rispons, ibbażata fuq il-valutazzjoni tal-reviżur ċentrali, kienet ta' 35 % (13 CR u 43 PR) għall-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata (ITT) $n=162$. Fi 43 pazjent, gie rrapportat mard stabbli. Is-sopravivenza mingħajr episodji wara 6 xhur għall-popolazzjoni ITT kienet ta' 44 % b'medjan ta' sopravivenza mingħajr episodji ta' 4.6 xhur, li kien simili għar-riżultati tas-sopravivenza mingħajr progressjoni. Għall-popolazzjoni eliġibbli għall-istologija, ir-riżultati tal-effikaċja kienu simili. Li jintlaħaq rispons oġġettiv radjoloġiku jew li jinżamm l-istatus mingħajr progressjoni, kien assoċjat ħafna ma' kemm inżammet jew tjebet il-kwalità tal-ħajja.

Popolazzjoni pedjatrika

TMZ orali kien studjat f'pazjenti pedjatriċi (età 3-18-il sena) bi għajoma rikorrenti taz-zokk ċentrali tal-moħħ jew b'astrocitoma 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 huwa maħsub li huwa l-ispeċi attiv li jagħmel l-alkalizzazzjoni. Iċ-ċitotossicità ta' MTIC hija maħsuba li ġejja primarjament mill-alkalizzazzjoni tad-DNA, l-aktar fil-pożizzjonijiet O⁶ u N⁷ ta' guanine. Fir-rigward tal-AUC ta' TMZ, l-esponiment għal MTIC u AIC huwa 2.4 % u 23 %, rispettivament. *In vivo* it-tiz ta' MTIC kien simili għal dak ta' TMZ, 1.8 siegħa.

Assorbiment

Wara l-ġoti orali li pazjenti adulti, TMZ jiġi assorbit malajr, bl-ogħla konċentrazzjonijiet jintlaħqu anki 20 minuta wara li jkun ingħata (hin medju 0.5 u 1.5 sigħat). Wara li jingħata mill-ħalq, TMZ tikkettat b'¹⁴C, il-medja tal-ammont ta' ¹⁴C fl-ippurgar aktar minn 7 ijiem wara d-doża kienet 0.8% li tindika assorbiment komplet.

Distribuzzjoni

TMZ juri li jehel b'mod ħafif mal-proteini (10% sa 20%), u għalhekk mhux mistenni li jinteragixxi ma' sustanzi li jehlu ħafna mal-proteini.

Studji PET fil-bniedem u dejta ta' qabel l-użu kliniku jindikaw li TMZ jaqşam malajr mill-barriera ta' bejn id-demm u l-moħħ u jinstab fis-CSF. Il-fatt li jippenetra fis-CSF gie kkonfermat f'pazjent wiehed; l-esponiment għal CSF fuq il-bażi tal-AUC ta' TMZ kien ta' madwar 30 % ta' dak fil-plażma, li huwa konsistenti mad-dejta mill-annimali.

Eliminazzjoni

Il-half-life ($t_{1/2}$) fil-plażma huwa ta' madwar 1.8 sigħat. Il-mod ewlieni tal-eliminazzjoni ta' ^{14}C huwa dak renali. Wara għotja 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 mhux identifikati.

Il-konċentrazzjonijiet tal-plażma jiżdiedu b'mod relatat mad-doża. It-tneħħija mill-plażma, il-volum tad-distribuzzjoni u l-half-life huma indipendenti mid-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Analizi tal-farmakokinetiċi ta' TMZ ibbażata fuq il-popolazzjoni uriet 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 jixbhu lil dawk osservati f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali.

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

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

Saru studji dwar it-tossicità fuq ċiklu wiehed (dożaġġ ta' 5 ijiem, 23 jum mingħajr trattament), 3- u 6-ċikli fuq il-firien u l-klieb. Il-miri primarji tat-tossicità nkludew il-mudullun, is-sistema limforettikulari, it-testikoli u l-apparat gastro-intestinali u, f'dożi aktar qawwija, li kienu letali għal 60 % sa 100 % tal-firien u l-klieb ittestjati, seħħet degenerazzjoni tar-retina. Kien hemm evidenza li l-biċċa l-kbira tat-tossicità kienet riversibbli, hlief f'episodji avversi fis-sistema riproduttiva tal-irġiel u fid-degenerazzjoni tar-retina. Madankollu, minhabba li d-dożi implikati fid-degenerazzjoni tar-retina kienu fil-medda tad-doża li tikkaġuna l-mewt, u l-eċċa effett komparabbli ma kien osservat fi studji kliniċi, din is-sejba ma tqisix li għandha rilevanza klinika.

TMZ huwa sustanza *alkylating* embrijotossika, teratoġenika, u ġenotossika. TMZ huwa aktar tossiku għall-firien u għall-klieb milli għall-bnedmin, u d-doża klinika tqarreb lejn id-doża minima li tikkaġuna l-mewt fil-firien u fil-klieb. It-tnaqqis fil-lewkoċiti u fil-plejtlets relatat mad-doża jidher li huwa indikatur sensitiv tat-tossicità. Varjetà ta' neoplażmi, li jinkudu karċinomi mammarij, keratokantoma tal-ġilda u *basal cell adenoma* kienu osservati fi studju ta' 6 ċikli fuq il-firien, filwaqt li l-eċċa tumor jew tibdil pre-neoplastiku ma kien evidenti fi studji fuq il-klieb. Il-firien jidher li huma partikolarment sensitivi għall-effetti onkoġeniċi ta' TMZ, bl-ewwel tumuri jseħħu fi żmien 3 xhur mid-dożaġġ tal-bidu. Il-perijodu ta' *latency* huwa qasir hafna, anke għal sustanzi ta' alkalizzazzjoni.

Ir-riżultati ta' testijiet ta' aberrazzjoni tal-kromożomi tal-Ames/salmonella u l-Limfoċit tad-Demm Periferali Uman (HPBL) urew rispons pożittiv għall-mutaġenicità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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)
Yellow iron oxide (E 172)
Red iron oxide (E 172)
Ilma

Linka tal-istampar:

Shellac
Black iron oxide (E 172)
Potassium hydroxide

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Flixxun

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett originali.
Żomm il-flixxien magħluqin sewwa sabiex tilqa' mill-umdiġa.

Qartas

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

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

Flixxun

Fliexken tal-ħġieġ kulur ambra ta' Tip III b'tapp tal-polypropylene li ma jinfetħx mit-tfal u li fihom 5 jew 20 kapsula iebsa.
Il-fliexken fihom pawċ għal dessikant.
Il-kartuna fiha flixxun wieħed.

Qartas

Qartas tal-poliester/aluminju/polietilene (PET/alu/PE).
Kull qartas fih 1 kapsula iebsa.
Daqs tal-pakkett ta' 5 jew 20 kapsula iebsa ssiġillati individwalment fi qratas.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-kapsuli m'għandhomx jinfetħu. Jekk il-kapsula jiġrilha l-ħsara, il-kuntatt tal-kontenut tat-trab mal-ġilda, mal-membrani mukużi jew mal-ghajnejn għandu jiġi evitat. Jekk Temozolomide Sandoz jiġi f'kuntatt mal-ġilda jew mal-mukoża, għandu jitlaħlaħ mill-ewwel u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma.

Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir parir bex iżommu l-kapsuli fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal, preferibbilment f'armarju maqful. Ingestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/617/017
EU/1/10/617/018
EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Marzu 2010
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Novembru 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Temozolomide Sandoz 250 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebbsa fiha 250 mg ta' temozolomide.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kapsula iebbsa fiha 182.5 mg ta' anhydrous lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebbsa (kapsula).

Il-kapsuli ibsin għandhom il-parti prinċipali kulur abjad, b'għatu kulur abjad, u huma ttimbrati b'inka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b'"TMZ". Il-parti prinċipali hija ttimbrata b'"250".

Kull kapsula iebbsa hija twila madwar 21.4 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Temozolomide Sandoz huwa indikat għall-kura ta':

- pazjenti adulti bi glioblastoma multiforme li tkun għada kemm giet iddijanostikata flimkien ma' radjuterapija (RT) u wara bħala monoterapija,
- tfal b'età minn tliet snin 'il fuq, adoloxxenti u pazjenti adulti bi glijoma malinna, bħal glioblastoma multiforme jew astrocitoma anaplastika, li jergħu jirkadu jew li jkollhom avvanz tal-marda wara terapija ta' livell normali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Temozolomide Sandoz għandu jiġi preskritt biss minn tobba b'esperjenza fil-kura onkologika 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

Temozolomide Sandoz jingħata flimkien ma' radjuterapija fokali (fażi konkomittanti) segwit b'mhux aktar minn 6 cikli ta' monoterapija ta' temozolomide (TMZ) (fażi ta' monoterapija).

Fażi konkomittanti

TMZ jingħata b'mod orali b'doża ta' 75 mg/m² kuljum għal 42 jum flimkien ma' radjuterapija fokali (60 Gy mogħtija fi 30 frazzjoni). Mhux irrakkomandat li jitnaqqsu d-doži, izda 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' jtkompla tul il-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 temporanjament jew għal kollox waqt il-faži meta jkunu qed jingħataw flimkien skont il-kriterji ta' tossiċità ematoloġika u mhux ematoloġika kif jidher fit-Tabella 1

Tabella 1. Interruzzjoni jew twaqqif tad-dożaġġ tat-TMZ meta r-radjuoterapija tingħata fl-istess hin ma' TMZ		
Tossiċità	Interruzzjoni ta' TMZ ^a	Twaqqif ta' TMZ
Għadd assolut ta' newtrofili	≥ 0.5 u $< 1.5 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Għadd ta' tromboċiti	≥ 10 u $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC (hlief għal alopeċja, tqalligh u rimettar)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 jew 4

a: Il-kura b'TMZ mogħti b'mod konkormittanti tista' titkompla meta jiġu sodisfatti 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 tintemm il-faži konkormittanti ta' TMZ + RT, TMZ jibqa' jingħata sa 6 ċikli ta' kura ta' monoterapija. Id-doża f'Ċiklu 1 (monoterapija) hija 150 mg/m^2 darba kuljum għal 5 ijiem segwiti minn 23 jum mingħajr kura. Fil-bidu ta' Ċiklu 2, id-doża tiżdied għal 200 mg/m^2 jekk it-tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC għal Ċiklu 1 tkun Grad ≤ 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 giet miżjuda f'Ċiklu 2, m'għandux ikun hemm zieda fid-doża fiċ-ċikli sussegwenti. Ladarba id-doża tkun giet miżjuda, tinżamm għal 200 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 jiġu applikati skont it-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.

Tabella 2. Il-livelli tad-doża ta' TMZ għall-kura bħala monoterapija		
Livell tad-doża	Doża ta' TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{jum}$)	Rimarki
- 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

Tabella 3. Tnaqqis jew twaqqif tad-doża ta' TMZ waqt kura ta' monoterapija		
Tossiċità	Naqqas TMZ b'livell ta' doża 1 ^a	Waqqaf TMZ
Għadd assolut ta' newtrofili	$< 1.0 \times 10^9/l$	Ara nota ta' qiegħ il-paġna b
Għadd ta' tromboċiti	$< 50 \times 10^9/l$	Ara nota ta' qiegħ il-paġna b
Tossiċità mhux ematoloġika ta' CTC (hlief għal alopeċja, tqalligh u rimettar)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: Il-livelli tad-doża ta' TMZ huma elenkati fit-Tabella 2.

b: TMZ għandu jitwaqqaf jekk:

- livell tad-doża -1 (100 mg/m^2) xorta waħda jirriżulta f'tossiċità mhux aċċettabbli
- l-istess tossiċità mhux ematoloġika ta' Grad 3 (hlief għal alopeċja, tqalligh, rimettar) terġa' ssehh wara tnaqqis fid-doża.

Pazjenti adulti u pedjatriċi minn 3 snin ' il fuq bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Ċiklu ta' kura huwa magħmul minn 28 jum. F'pazjenti li qabel ma kinux ikkurati bil-kimoterapija, TMZ jittiehed mill-halq f'doża ta' 200 mg/m² darba kuljum għall-ewwel 5 ijiem, segwiti minn 23 jum ta' interruzzjoni mill-kura (total ta' 28 jum). F'pazjenti li qabel kienu qegħdin jiġu kkurati bil-kimoterapija, id-doża tal-bidu hija 150 mg/m² darba kuljum, li tiżdied fit-tieni ċiklu għal 200 mg/m² kuljum, għal 5 ijiem jekk ma jkunx hemm tossiċità ematoloġika (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti ta' 3 snin jew aktar, TMZ jintuża biss f'każ ta' glijoma malinna rikorrenti jew progressiva. L-esperjenza f'dawn it-tfal hija limitata (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' TMZ fit-tfal ta' taht it-3 snin ma għewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Pazjenti b'indeboliment epatiku jew renali

Il-farmakokinetiċi ta' TMZ kienu komparabbli f'pazjenti b'funzjoni epatika normali u f'dawk b'indeboliment epatiku hafif jew moderat. M'hemm dejta disponibbli dwar l-għoti ta' TMZ f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju (Child's Class C) jew b'indeboliment renali. Fuq il-bażi tal-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' TMZ, mhuwiex probabbli li jkun meħtieġ naqqis fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku serju jew bi kwalunkwe grad ta' indeboliment renali. Madankollu, għandha tintuża l-kawtela meta TMZ jingħata f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti anzjani

Fuq il-bażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti ta' età bejn 19-78 sena, l-eliminazzjoni ta' TMZ mhijiex affettwata mill-età. Madankollu, jidher li pazjenti anzjani (> 70 sena) għandhom riskju akbar li jkollhom newtopenija u tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Temozolomide Sandoz kapsuli ibsin għandhom jittiehdu meta wiehed ikun fi stat sajjem.

Il-kapsuli għandhom jinbelghu shah ma' tazza ilma u m'għandhomx jinfethu jew jiġu magħmudin.

Jekk isehh rimettar wara l-għoti tad-doża, it-tieni doża m'għandhiex tingħata dakinhar.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata 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 riattivazzjoni tal-infezzjonijiet

Infezzjonijiet opportunistiċi (bħal pneumonja *Pneumocystis jirovecii*) u riattivazzjoni tal-infezzjonijiet (bħall-HBV, CMV) għew osservati matul il-kura b'TMZ (ara sezzjoni 4.8).

Meningoenċefalite herpetika

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

Pnewmonja bi *Pneumocystis jirovecii*

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

Jista' jkun hemm aktar każijiet ta' PCP meta TMZ jingħata għal kors ta' dożaġġ itwal. Madankollu, il-pazjenti kollha li jirċievu TMZ, l-aktar daww li jkunu qed jirċievu steroidi, għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib għall-iżvilupp ta' 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

Ġiet irrapportata epatite minhabba riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV), li f'xi każijiet irriżultat f'mewt. Qabel ma tinbeda l-kura f'pazjenti b'seroloġija tal-epatite B pożittiva (inklużi daww b'marda attiva) għandhom jiġu kkonsultati esperti fil-mard tal-fwied. Waqt il-kura l-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati u ġestiti b'mod xieraq.

Tossiċità fil-fwied

Ħsara fil-fwied, li tinkludi insuffiċjenza fatali tal-fwied, kienet irrapportata 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 jibdeu temozolomide, inkluż 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 tas-sindromu majelodisplastiku u tumuri malinni sekondarji, inkluż lewkimja majelojde ġew irrapportati b'mod rari hafna (ara sezzjoni 4.8).

Kura kontra t-tqalligh

Dardir u rimettar huma assoċjati b'mod komuni hafna ma' TMZ.
Kura kontra t-tqalligh tista' tingħata qabel jew wara li jingħata TMZ.

Pazjenti adulti li jkunu għadhom kif ġew iddijanostikati bi glioblastoma multiforme

Kura biex tilqa' għat-tqalligh hija rakkomandata qabel l-ewwel doża tal-faży konkomitanti u hija rakkomandata hafna waqt il-faży ta' monoterapija.

Pazjenti bi glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Pazjenti li fiċ-ċikli ta' kura preċedenti, esperjenzaw rimettar qawwi (Grad 3 jew 4) jista' jkollhom bżonn ta' 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, jikkumplikja l-valutazzjoni. Qabel id-dożaġġ, għandhom jintlaħqu dawn il-parametri tal-laboratorju li ġejjin: 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 jkun imiss għandu jitnaqqas b'livell wieħed tad-doża (ara sezzjoni 4.2). Il-livelli tad-doži jinkludu 100 mg/m², 150 mg/m², u 200 mg/m². L-inqas doża rakkomandata hija ta' 100 mg/m².

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx esperjenza klinika bl-użu ta' TMZ fi tfal iżgħar minn 3 snin. L-esperjenza fi tfal akbar u fl-adoloxxenti 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 fl-età. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni speċjali meta TMZ jingħata lil pazjenti anzjani.

Pazjenti nisa

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

Pazjenti rġiel

Irgħiel li jkunu qegħdin jiġu trattati b'TMZ huma rrakkomandati biex ma jkollhomx tfal għal mill-anqas 3 xhur wara li jkunu rievew l-aħħar doża u biex jieħdu parir dwar il-krijokonservazzjoni tal-isperma qabel il-kura (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 dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Fi studju separat ta' Fażi I, l-għoti ta' TMZ ma' ranitidine ma wassalx għal tibdil fl-ammont ta' assorbiment ta' temozolomide jew fl-esponiment għall-metabolit attiv tiegħu monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC).

L-ghoti ta' TMZ mal-ikel irrizulta fi tnaqqis ta' 33 % fis- $C_{\max}$ u fi tnaqqis ta' 9 % fl-erja taht il-kurva (AUC).

Billi ma jistax ikun eskluż li t-tibdil f' $C_{\max}$ huwa klinikament sinifikanti, Temozolomide Sandoz għandu jittiehed mhux mal-ikel.

Fuq il-baži tal-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fi provi ta' fażi II, l-ghoti flimkien ta' dexamethasone, prochlorperazine, phenytoin, carbamazepine, ondansetron, antagonisti tar-riċettur ta' H₂, jew phenobarbital ma biddilx l-eliminazzjoni ta' Ta' TMZ. L-ghoti flimkien ma' valproic acid kien assoċjat ma' tnaqqis żgħir iżda statistikament rilevanti fl-eliminazzjoni ta' TMZ.

Ma sar l-ebda studju biex jistabbilixxi l-effett ta' TMZ fuq il-metaboliżmu jew l-eliminazzjoni ta' prodotti mediċinali oħrajn. Madankollu, billi TMZ ma jgħaddix minn metabolizmu tal-fwied u ma tantx jehel mal-proteini, mhuwiex probabbli li jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali oħrajn (ara sezzjoni 5.2).

L-użu ta' TMZ flimkien ma' sustanzi majelosoppressivi oħrajn jista' jżid il-possibbiltà 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/m² TMZ, kienu muriġa teratoġeniċità u/jew tal-effett tossiku fuq il-fetu (ara sezzjoni 5.3). Temozolomide Sandoz m'għandux jingħata lil nisa tqal. Jekk l-użu waqt it-tqala jkun ikkunsidrat, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk TMZ jġigx eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem; għaldaqstant, it-treddigh għandu jitwaqqaf meta jkun hemm l-ghoti tal-kura b'TMZ.

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

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

Fertilità tar-raġel

TMZ jista' jkollu effetti ġenotossiċi. Għalhekk, irġiel li jkunu qegħdin jiġu kkurati għandhom jużaw miżuni effettivi ta' kontraċezzjoni u jingħataw parir biex ma jkollhomx tfal għal mill-anqas 3 xhur wara l-aħħar doża, u biex jiehdu parir dwar il-krijokonservazzjoni tal-isperma qabel il-kura minhabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minhabba l-kura 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 gheja u nġhas (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Esperjenza ta' provi kliniċi

F'pazjenti ttrattati b'TMZ fi provi kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu nawsja, rimettar, stitikezza, anoreksja, ugiġh ta' ras, gheja, konvulżjonijiet, u raxx. Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi ġew irrapportati b'mod komuni; il-frekwenza tas-sejbiet tal-laboratorju ta' Grad 3-4 hija pprezentata wara Tabella 4.

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi osservati fi studji kliniċi u rrappurtati minn użu ta' TMZ wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati f'Tabella 4. Dawn ir-reazzjonijiet huma klassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-frekwenza. Il-gruppi tal-frekwenza huma mqassma skont il-konvenzjoni li ġejja:

Komuni (≥ 1/10); Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); Mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); Rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); Rari hafna (< 1/10,000); Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma minn iżgħar skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni:	Infezzjonijiet, herpes zoster, faringite ^a , kandidjażi fil-halq
Mhux komuni:	Infezzjoni opportunistika (inkluża PCP), sepsis [†] , meningoencefalite erpetika [†] , infezzjoni b'CMV, attivazzjoni mill-ġdid ta' CMV, virus tal-epatite B [†] , herpes simplex, attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjoni, infezzjoni f'ferita, gastroenterite ^b
Neplazmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati	
Mhux komuni:	Sindrome mijelodisplastiku (MDS - <i>myelodysplastic syndrome</i>), tumuri malinni sekondarji, inkluża lewkimja mijelojd
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni:	Newtropenija bid-deni, newtropenija, tromboċitopenija, limfopenija, lewkopenija, anemija
Mhux komuni:	Panċitopenija li tiehu fit-tul, anemija aplastika [†] , panċitopenija, petekje
Disturbi fis-sistema immuni	

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide	
Komuni:	Reazzjoni allergika
Mhux komuni:	Anafilassi
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni:	Cushingoid ^c
Mhux komuni:	Dijabete insipidus
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna:	Anoreksja
Komuni:	Iperglicemija
Mhux komuni:	Ipokalmija, zieda fl-alkaline phosphatase
Disturbi psikjatriċi	
Komuni:	Aġitazzjoni, amnesija, depressjoni, ansjetà, konfużjoni, insomnja
Mhux komuni:	Disturb fl-imġiba, burdata timbidel malajr, allucinazzjoni, apatija
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna:	Konvulżjonijiet, emiparesi, afasja/disfasja, uġiġh ta' ras
Komuni:	Atassja, bilanċ indebolit, konjizzjoni indebolita, konċentrazzjoni indebolita, koxjenza mnaqqsa, sturdament, ipoestesija, memorja indebolita, disturb newrologiku, newropatija ^d , parestesija, hedla 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
Disturbi fl-ġhajnejn	
Komuni:	Emijanopja, vista mċajpra, disturb fil-vista ^e , difett fil-kamp viżiv, diplopja, uġiġh fl-ġhajn
Mhux komuni:	Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, ġhajnejn xotti
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Truxija ^f , vertiġini, tinnitus, uġiġh fil-widna ^g
Mhux komuni:	Indeboliment fis-smiġh, iperakużi, otite medja
Disturbi fil-qalb	
Mhux komuni:	Palpitazzjoni
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Emorraġija, emboliżmu fil-pulmun, trombożi fil-vini tal-fond, pressjoni għolja
Mhux komuni:	Emorraġija ċerebrali, fwawar, fwawar ta' shana
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide

Komuni:	Pulmonite, qtugħ ta' nifs, sinožite, bronkite, sogħla, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs
Mhux komuni:	Insuffiċjenza respiratorja [†] , pulmonite tal-interstizju/pulmonite, fibrozi fil-pulmun, kongestjoni fl-imnieher
Disturbi gastrointestinali	
Komuni hafna:	Dijarea, stitikezza, nawsja, rimettar
Komuni:	Stomatite, uġiġħ fl-addome ^h , dispepsja, disfaġja
Mhux komuni:	Distenzjoni tal-addome, inkontinenza tal-ippurgar, disturb gastrointestinali, murliti, haq xott
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Mhux komuni:	Insuffiċjenza tal-fwied [†] , ħsara fil-fwied, epatite, kolestasi, iperbilirubinimja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni hafna:	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' sensittività eċċessiva għad-dawl, urtikarja, eksantema, dermatite, zieda fil-ħruġ tal-gharaq, pigmentazzjoni mhux normali
Mhux magħrufa:	Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>)
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni:	Mijopatija, dgħufija fil-muskoli, artralġja, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ muskoluskeletriku, mijalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria	
Komuni:	Żieda fil-frekwenza tal-awrina, inkontinenza tal-awrina
Mhux komuni:	Disurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni:	Emorraġija mill-vaġina, menorraġja, amenorrea, vaginite, uġiġħ fis-sider, impotenza
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni hafna:	Għeja
Komuni:	Deni, sintomi bħal tal-influwenza, astenja, telqa tal-ġisem mingħajr sinjali ta' mard, uġiġħ, edima, edima periferali ⁱ
Mhux komuni:	Aggravar tal-kondizzjoni, roġħda esagerata flimkien ma' deni u tkexxix ta' bard, edima fil-wieċ, bidla fil-kulur fl-ilsien, għatx, disturb fis-snien
Investigazzjonijiet	

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'temozolomide	
Komuni:	Żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied ^j , tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż
Mhux komuni:	Żieda ta' gamma-glutamyltransferase
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni:	Korriment ikkawżat minn radjazzjoni ^k

^a Tinkludi farnigite, faringite tal-immieher u l-faringi, faringite kkawżata minn Streptokokki

^b Tinkludi gastroenterite, gastroenterite kkawżata minn virus

^c Tinkludi cushingoid, sindrome ta' Cushing

^d Tinkludi newropatija, newropatija periferali, polineuropatija, newropatija periferali tas-sensi, newropatija periferali motorja

^e Tinkludi indeboliment fil-vista, disturb fl-ghajnejn

^f Tinkludi truxija, truxija bilaterali, truxija newrosensorja, truxija unilaterali

^g Tinkludi uġiħ fil-widna, skumdità fil-widna

^h Tinkludi uġiħ fl-addome, uġiħ fil-parti t'isfel tal-addome, uġiħ fin-naħa ta' fuq tal-addome, skumdità fl-addome

ⁱ Tinkludi edima periferali, nefha periferali

^j Tinkludi żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-enzimi tal-fwied

^k Tinkludi korriment ikkawżat minn radjazzjoni, korriment fil-ġilda kkawżat minn radjazzjoni

[†] Inkluzi każijiet b'riżultat fatali

Glioblastoma multiforme li tkun għadha kif giet iddijanjożtika

Riżultati tal-laboratorju

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

Glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Riżultati tal-laboratorju

Tromboċitopenija u newtropenija ta' Grad 3 jew 4 seħħew fi 19 % u fi 17 % , rispettivament, tal-pazjenti kkurati għal glijoma malinna. Dan wassal għal rikoveru l-isptar u/jew waqfien ta' TMZ fi 8 % u f' 4 %, rispettivament. Majelosuppressjoni kienet prevedibbli (normalment fl-ewwel fit cikli, bin-nadir ikun bejn Jum 21 u Jum 28), u l-irkupru kien wiehed mgħaġġel, normalment fi żmien 1-2 ġimgħat. Ma giet osservata ebda evidenza ta' majelosuppressjoni kumulattiva. Il-preżenza ta' tromboċitopenija tista' żżid ir-riskju ta' emorraġija, u l-preżenza ta' newtropenija jew ta' lewkopenija tista' żżid ir-riskju ta' infezzjoni.

Sess

F'analizi bil-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, ta' esperjenza bi prova klinika kien hemm 101 mara u 169 raġel li għalihom, il-valuri l-aktar baxxi tan-newtrofili kienu disponibbli u 110 nisa u 174 raġel li għalihom in-Nadir l-aktar baxxi tal-plejtlets kienu disponibbli. Kien hemm rati oghla ta' newtropenija ta' Grad 4 (ANC < 0.5 x 10⁹/l), 12 % vs 5 %, u tromboċitopenija (< 20 x 10⁹/l), 9 % vs 3 % fin-nisa vs l-irġiel fl-ewwel ciklu tat-terapija. F'sett ta' dejta għal glijoma rikorrenti b'400 suġġett, newtropenija

ta' Grad 4 sehhet fi 8 % tan-nisa vs 4 % tas-suġġetti rġiel u tromboċitopenija ta' Grad 4 fi 8 % tan-nisa vs 3 % tas-suġġetti rġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija. Studji għal glijoma rikorrenti b'288 suġġett, newtopenija ta' Grad 4 sehhet fi 1 % tan-nisa vs 0 % tas-suġġetti rġiel u tromboċitopenija ta' Grad 4 fi 8 % tan-nisa vs 3 % tas-suġġetti rġiel fl-ewwel ċiklu tat-terapija.

Popolazzjoni pedjatrika

TMZ mill-halq gie studjat f'pazjenti pedjatriċi (età ta' 3-18-il sena) bi glijoma rikorrenti taz-zokk ċentrali tal-mohh jew astroċitoma rikorrenti ta' grad għoli, f'kors fejn inghata 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' taht it-3 snin għadha ma gietx stabbilita.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-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/m² (doża totali kull ċiklu matul 5 ijiem) ġew evalwati klinikament f'pazjenti. It-tossiċità ta' limitazzjoni tad-doża kienet ematoloġika u giet irrapportata ma' kwalunkwe doża iżda hija mistennija li tkun iktar serja b'doži aktar qawwijin. Doża eċċessiva ta' 10,000 mg (doża totali f'ċiklu wieħed, matul 5 ijiem) ittiehdet minn pazjent u r-reazzjonijiet avversi rrapportati 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 soppressjoni tal-mudullun, b'infezzjoni jew mingħajr infezzjoni, li f'xi każijiet kienu serji u fit-tul u li wasslu għall-mewt. Fil-każ ta' doża eċċessiva, hija meħtieġa evalwazzjoni ematoloġika. Għandhom jiġu pprovduti miżuri ta' appoġġ kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi – Sustanzi ta' alkalizzazzjoni oħrajn, Kodiċi ATC: L01AX03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Temozolomide huwa triazene, li fil-pH fiżjoloġiku jinbidel malajr fis-sustanza attiva monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC). Huwa maħsub li ċ-ċitotossiċità ta' monomethyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC) hija primarjament minħabba l-alkylation fil-pożizzjoni O⁶ ta' guanine, b'alkylation addizzjonali li sseħħ ukoll fil-pożizzjoni N⁷. Griehi 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 intgħażlu b'mod randomizzat sabiex jirċievu jew TMZ + RT (n=287) jew RT waħdu (n=286). Il-pazjenti fil-fergħa ta' TMZ + RT irċievew TMZ (75 mg/m²) darba kuljum b'mod konkormittanti, sa mill-ewwel jum ta' RT sal-aħħar jum ta' RT għal 42 jum (sa mhux aktar minn 49 jum). Dan kien segwit b'monoterapija ta' TMZ (150 – 200 mg/m²) f'Jiem 1 – 5 ta' kull ċiklu ta' 28 jum sa 6 ċikli, li bdew 4 ġimgħat wara li ntemmet RT. Pazjenti fil-fergħa tal-kontroll ingħataw RT

biss. Waqt it-terapija bl-RT u b'dik ikkombinata ma' TMZ kienet meħtieġa terapija biex tilqa' għall-pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ ingħata bħala terapija ta' salvataġġ fil-fażi ta' follow-up f'161 pazjent mill-282 (57 %) fil-fergħa b'RT wahdu, u f'62 pazjent mill-277 (22 %) fil-fergħa ta' TMZ + RT.

Il-proporzjon tal-periklu (HR) għas-sopravivenza ġenerali kien 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'monoterapija ta' TMZ fil-kura ta' pazjenti bi glioblastoma multiforme li kienet għadha kif giet iddijanostikata wasslet għal titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza ġenerali (OS) meta mqabbel ma' RT waħedha (Figura 1).

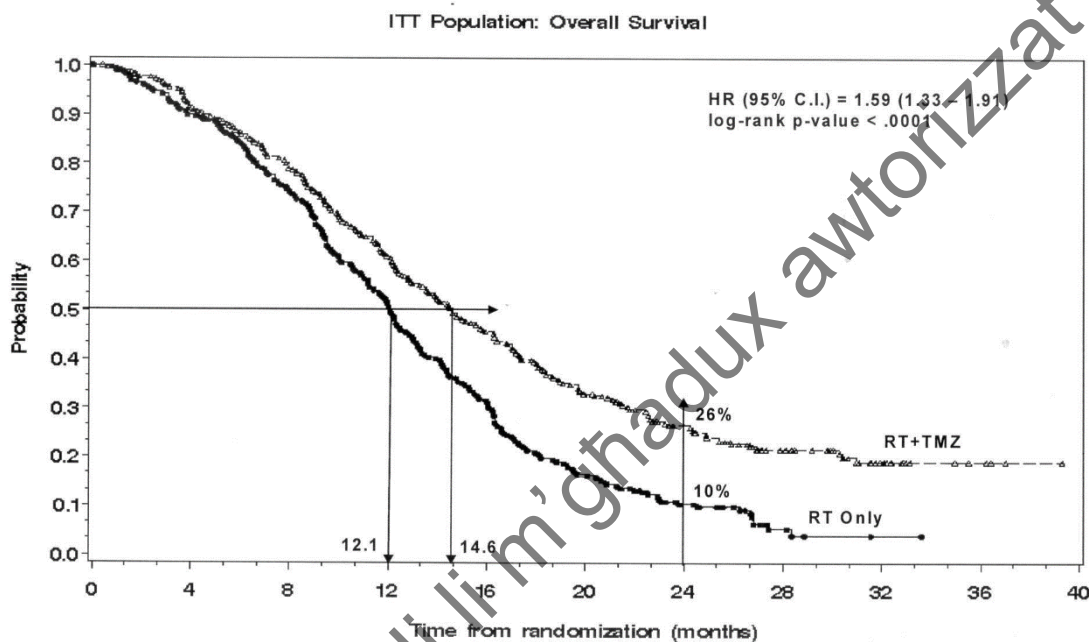


Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza ġenerali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata)

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

Glijoma malinna rikorrenti jew progressiva

Dejta dwar l-efficacia klinika f'pazjenti bi glioblastoma multiforme (Status tal-prestazzjoni ta' Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressiva jew rikorrenti wara kirurgija u RT, kienet ibbażata fuq żewġ provi klinici b'TMZ orali. Waħda kienet prova mhux komparattiva f'138 pazjent (29 % irċewew kemoterapija qabel), u l-oħra kienet prova randomizzata ikkontrollata b'mod attiv ta' TMZ vs procarbazine f'total ta' 225 pazjent (67 % irċewew trattament qabel bil-kemoterapija bbażata fuq nitrosourea). Fiż-żewġ provi, il-punt ta' tmiem primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) kif definita minn skens tal-MRI jew minn aggravar newroloġiku. Fl-istudju mhux komparattiv, il-PFS wara 6 xhur kien ta' 19 %, is-sopravivenza mingħajr progressjoni medjana kienet ta' 2.1 xhur, u l-medjan tas-sopravivenza totali kien ta' 5.4 xhur. Ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) ibbażata fuq skens tal-MRI kienet ta' 8 %.

Fil-prova randomizzata ikkontrollata b'mod attiv, il-PFS wara 6 xhur kien ferm akbar 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 $p = 0.33$). Wara 6 xhur, il-porzjon tal-pazjenti li baqgħu hajjin kien ferm oġġla fil-fergħa ta' TMZ (60 %) meta mqabbel mal-fergħa ta' procarbazine

(44 %) (chi-square $p = 0.019$). F'pazjenti li ngħataw il-kemoterapija qabel, il-benefiċċju kien indikat f'dawk b'KPS ta' ≥ 80 .

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

Astrocitoma anaplastika rikorrenti

Fi prova b'iktar minn centru wiehed, prospettiva ta' fażi II li evalwat is-sigurtà u l-effikaċja ta' TMZ orali fit-trattament ta' pazjenti b'astrocitoma anaplastika wara l-ewwel rikaduta, wara 6 xhur il-PFS kien ta' 46 %. Il-PFS medjan kien ta' 5.4 xhur. Il-medjan tas-sopravivenza totali kien ta' 14.6 xhur. Ir-rata ta' rispons, ibbażata fuq il-valutazzjoni tal-reviżur ċentrali, kienet ta' 35 % (13 CR u 43 PR) għall-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata (ITT) $n=162$. Fi 43 pazjent, gie rrapportat mard stabbli. Is-sopravivenza mingħajr episodji wara 6 xhur għall-popolazzjoni ITT kienet ta' 44 % b'medjan ta' sopravivenza mingħajr episodji ta' 4.6 xhur, li kien simili għar-riżultati tas-sopravivenza mingħajr progressjoni. Għall-popolazzjoni eliġibbli għall-istologija, ir-riżultati tal-effikaċja kienu simili. Li jintlaħaq rispons oġġettiv radjoloġiku jew li jinżamm l-istatus mingħajr progressjoni, kien assoċjat ħafna ma' kemm inżammet jew tjebet il-kwalità tal-ħajja.

Popolazzjoni pedjatrika

TMZ orali kien studjat f'pazjenti pedjatriċi (età 3-18-il sena) bi għajoma rikorrenti taz-zokk ċentrali tal-moħħ jew b'astrocitoma 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 huwa maħsub li huwa l-ispeċi attiv li jagħmel l-alkalizzazzjoni. Iċ-ċitotossicità ta' MTIC hija maħsuba li ġejja primarjament mill-alkalizzazzjoni tad-DNA, l-aktar fil-pożizzjonijiet O⁶ u N⁷ ta' guanine. Fir-rigward tal-AUC ta' TMZ, l-esponiment għal MTIC u AIC huwa 2.4 % u 23 %, rispettivament. *In vivo* it-tiz ta' MTIC kien simili għal dak ta' TMZ, 1.8 siegħa.

Assorbiment

Wara l-ghoti orali li pazjenti adulti, TMZ jiġi assorbit malajr, bl-oghla konċentrazzjonijiet jintlaħqu anki 20 minuta wara li jkun ingħata (hin medju bejn 0.5 u 1.5 sigħat). Wara li jingħata mill-ħalq, TMZ tikkettat b'¹⁴C, il-medja tal-ammont ta' ¹⁴C fl-ippurgar aktar minn 7 ijiem wara d-doża kienet 0.8% li tindika assorbiment komplet.

Distribuzzjoni

TMZ juri li jehel b'mod ħafif mal-proteini (10% sa 20%), u għalhekk mhux mistenni li jinteragixxi ma' sustanzi li jehlu ħafna mal-proteini.

Studji PET fil-bniedem u dejta ta' qabel l-użu kliniku jindikaw li TMZ jaqşam malajr mill-barriera ta' bejn id-demmi u l-moħħ u jinstab fis-CSF. Il-fatt li jippenetra fis-CSF gie kkonfermat f'pazjent wiehed; l-esponiment għal CSF fuq il-bażi tal-AUC ta' TMZ kien ta' madwar 30 % ta' dak fil-plażma, li huwa konsistenti mad-dejta mill-annimali.

Eliminazzjoni

Il-half-life ($t_{1/2}$) fil-plażma huwa ta' madwar 1.8 sigħat. Il-mod ewlieni tal-eliminazzjoni ta' ^{14}C huwa dak renali. Wara għotja 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 mhux identifikati.

Il-konċentrazzjonijiet tal-plażma jiżdiedu b'mod relatat mad-doża. It-tneħħija mill-plażma, il-volum tad-distribuzzjoni u l-half-life huma indipendenti mid-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Analizi tal-farmakokinetiċi ta' TMZ ibbażata fuq il-popolazzjoni uriet li t-tneħħija mill-plażma ta' TMZ kienet indipendenti mill-eżatt, 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 jixbhu lil dawk osservati f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali.

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

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

Saru studji dwar it-tossicità fuq ċiklu wieħed (dożaġġ ta' 5 ijiem, 23 jum mingħajr trattament), 3- u 6-ċikli fuq il-firien u l-klieb. Il-miri primarji tat-tossicità nkludew il-mudullun, is-sistema limforettikulari, it-testikoli u l-apparat gastro-intestinali u, f'dożi aktar qawwija, li kienu letali għal 60 % sa 100 % tal-firien u l-klieb ittestjati, seħħet degenerazzjoni tar-retina. Kien hemm evidenza li l-bieċa l-kbira tat-tossicità kienet riversibbli, ħlief f'episodji avversi fis-sistema riproduttiva tal-irġiel u fid-degenerazzjoni tar-retina. Madankollu, minhabba li d-dożi implikati fid-degenerazzjoni tar-retina kienu fil-medda tad-doża li tikkaġuna l-mewt, u l-eċċa effett komparabbli ma kien osservat fi studji kliniċi, din is-sejba ma tqisix li għandha rilevanza klinika.

TMZ huwa sustanza *alkylating* embrijotossika, teratoġenika, u ġenotossika. TMZ huwa aktar tossiku għall-firien u għall-klieb milli għall-bnedmin, u d-doża klinika tqarreb lejn id-doża minima li tikkaġuna l-mewt fil-firien u fil-klieb. It-tnaqqis fil-lewkoċiti u fil-plejtlets relatat mad-doża jidher li huwa indikatur sensitiv tat-tossicità. Varjetà ta' neoplażmi, li jinkudu karċinomi mammarij, keratokantoma tal-ġilda u *basal cell adenoma* kienu osservati fi studju ta' 6 ċikli fuq il-firien, filwaqt li l-eċċa tumor jew tibdil pre-neoplastiku ma kien evidenti fi studji fuq il-klieb. Il-firien jidher li huma partikolarment sensitivi għall-effetti onkoġeniċi ta' TMZ, bl-ewwel tumuri jseħħu fi żmien 3 xhur mid-dożaġġ tal-bidu. Il-perijodu ta' *latency* huwa qasir ħafna, anke għal sustanzi ta' alkalizzazzjoni.

Ir-riżultati ta' testijiet ta' aberrazzjoni tal-kromożomi tal-Ames/salmonella u l-Limfoċit tad-Demm Periferali Uman (HPBL) urew rispons pożittiv għall-mutaġenicità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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)

Ilma

Linka tal-istampar:

Shellac

Black iron oxide (E 172)

Potassium hydroxide

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Flixxun

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Ahżen fil-pakkett oriġinali.

Żomm il-flixxien magħluqin sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Qartas

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Flixxun

Fliexken tal-ħġieġ kulur ambra ta' Tip III b'tapp tal-polypropylene li ma jinfetħx mit-tfal u li fihom 5 jew 20 kapsula iebsa.

Il-fliexken fihom pawe għal dessikant.

Il-kartuna fiha flixxun wiehed.

Qartas

Qartas tal-poliester/aluminju/polietilene (PET/alu/PE).

Kull qartas fih 1 kapsula iebsa.

Daqs tal-pakkett ta' 5 jew 20 kapsula iebsa ssiġillati individwalment fi qratas.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-kapsuli m'għandhomx jinfetħu. Jekk il-kapsula jiġrilha l-ħsara, il-kuntatt tal-kontenut tat-trab mal-ġilda, mal-membrani mukużi jew mal-ghajnejn għandu jiġi evitat. Jekk Temozolomide Sandoz jiġi f'kuntatt mal-ġilda jew mal-mukoża, għandu jitlaħlaħ mill-ewwel u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma.

Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir parir bex iżommu l-kapsuli fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal, preferibbilment f'armarju maqful. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

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.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/617/021
EU/1/10/617/022
EU/1/10/617/035
EU/1/10/617/036

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Marzu 2010
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Novembru 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI 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.

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Il-Ġermanja

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana
Is-Slovenja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

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

Prodott mediċinali li jinghata b'riċetta 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

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKACI 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' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment 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 (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA LI FIHA FLIXKUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temozolomide Sandoz 5 mg kapsuli ibsin
temozolomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull kapsula iebsa fiha 5 mg ta' temozolomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5 kapsuli ibsin
20 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal, preferibbilment f'armarju msakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u tomghodx il-kapsuli, iblagghom shaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-ġilda, mal-ghajnejn jew mal-imnieher.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett originali.
Żomm il-flixxien magħluqin sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

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-liġijiet lokali.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/10/617/001
EU/1/10/617/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Temozolomide Sandoz 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA LI FIHA FLIXKUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temozolomide Sandoz 20 mg kapsuli ibsin
temozolomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull kapsula iebsa fiha 20 mg ta' temozolomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5 kapsuli ibsin
20 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal, preferibbilment f'armarju msakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u tomghodx il-kapsuli, iblagghom shaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-ġilda, mal-ghajnejn jew mal-imnieher.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett originali.
Żomm il-flixxien magħluqin sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

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-liġijiet lokali.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/10/617/005
EU/1/10/617/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Temozolomide Sandoz 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA LI FIHA FLIXKUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temozolomide Sandoz 100 mg kapsuli ibsin
temozolomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' temozolomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5 kapsuli ibsin
20 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal, preferibbilment f'armarju msakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u toghmodx il-kapsuli, iblaghhom shaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-ġilda, mal-ghajnejn jew mal-imnieher.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett originali.
Żomm il-flixxien magħluqin sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

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-liġijiet lokali.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/10/617/009
EU/1/10/617/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Temozolomide Sandoz 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA LI FIHA FLIXKUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temozolomide Sandoz 140 mg kapsuli ibsin
temozolomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull kapsula iebsa fiha 140 mg ta' temozolomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5 kapsuli ibsin
20 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal, preferibbilment f'armarju msakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u tomghodx il-kapsuli, iblagghom shaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-ġilda, mal-ghajnejn jew mal-imnieher.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett originali.
Żomm il-flixxien magħluqin sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

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-liġijiet lokali.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/10/617/013
EU/1/10/617/014

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Temozolomide Sandoz 140 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA LI FIHA FLIXKUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temozolomide Sandoz 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. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5 kapsuli ibsin
20 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal, preferibbilment f'armarju msakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u tomghodx il-kapsuli, iblagghom shaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-ġilda, mal-ghajnejn jew mal-imnieher.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett originali.
Żomm il-flixxien magħluqin sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

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-liġijiet lokali.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/10/617/017
EU/1/10/617/018

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Temozolomide Sandoz 180 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA LI FIHA FLIXKUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temozolomide Sandoz 250 mg kapsuli ibsin
temozolomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull kapsula iebsa fiha 250 mg ta' temozolomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5 kapsuli ibsin
20 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal, preferibbilment f'armarju msakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u tomghodx il-kapsuli, iblagghom shaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-ġilda, mal-ghajnejn jew mal-imnieher.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett originali.
Żomm il-flixxien magħluqin sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

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-liġijiet lokali.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/10/617/021
EU/1/10/617/022

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Temozolomide Sandoz 250 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Temozolomide Sandoz 5 mg kapsuli ibsin
temozolomide

Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

5 kapsuli ibsin
20 kapsula iebsa

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Temozolomide Sandoz 20 mg kapsuli ibsin
temozolomide

Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

5 kapsuli ibsin
20 kapsula iebsa

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Temozolomide Sandoz 100 mg kapsuli ibsin
temozolomide

Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

5 kapsuli ibsin
20 kapsula iebsa

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Temozolomide Sandoz 140 mg kapsuli ibsin
temozolomide

Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

5 kapsuli ibsin
20 kapsula iebsa

6. OHRAJN

Prodott mediċinali li n'għadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Temozolomide Sandoz 180 mg kapsuli ibsin
temozolomide

Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

5 kapsuli ibsin
20 kapsula iebsa

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Temozolomide Sandoz 250 mg kapsuli ibsin
temozolomide

Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

5 kapsuli ibsin
20 kapsula iebsa

6. OHRAJN

Prodott mediċinali li n'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA LI FIHA QRATAS****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temozolomide Sandoz 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. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5 x 1 kapsula iebsa f'qartas
20 x 1 kapsula iebsa f'qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal, preferibbilment f'armarju msakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u tomghodx il-kapsuli, iblagghom shaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-ġilda, mal-ghajnejn jew mal-imnieher.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/10/617/025
EU/1/10/617/026

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Temozolomide Sandoz 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA LI FIHA QRATAS****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temozolomide Sandoz 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. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5 x 1 kapsula iebsa f'qartas
20 x 1 kapsula iebsa f'qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal, preferibbilment f'armarju msakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tgħaffiġx u tomghodx il-kapsuli, iblagghom shaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-gilda, mal-ghajnejn jew mal-imnieher.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/10/617/027
EU/1/10/617/028

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Temozolomide Sandoz 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA LI FIHA QRATAS****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temozolomide Sandoz 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. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5 x 1 kapsula iebsa f'qartas
20 x 1 kapsula iebsa f'qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal, preferibbilment f'armarju msakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u toghmodx il-kapsuli, iblaghhom shaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-gilda, mal-ghajnejn jew mal-imnieher.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/10/617/029
EU/1/10/617/030

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Temozolomide Sandoz 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA LI FIHA QRATAS****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temozolomide Sandoz 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. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5 x 1 kapsula iebsa f'qartas
20 x 1 kapsula iebsa f'qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal, preferibbilment f'armarju msakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u tomghodx il-kapsuli, iblagghom shaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-gilda, mal-ghajnejn jew mal-imnieher.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/10/617/031
EU/1/10/617/032

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Temozolomide Sandoz 140 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA LI FIHA QRATAS****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temozolomide Sandoz 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. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5 x 1 kapsula iebsa f'qartas
20 x 1 kapsula iebsa f'qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal, preferibbilment f'armarju msakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u tomghodx il-kapsuli, iblagghom shaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-gilda, mal-ghajnejn jew mal-imnieher.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Temozolomide Sandoz 180 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA LI FIHA QRATAS****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Temozolomide Sandoz 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. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5 x 1 kapsula iebsa f'qartas
20 x 1 kapsula iebsa f'qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal, preferibbilment f'armarju msakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**Ċitotossiku**

Tiftaħx, tghaffiġx u tomghodx il-kapsuli, iblagghom shaħ. Jekk il-kapsula tkun imkissra, evita kuntatt mal-gilda, mal-ghajnejn jew mal-imnieher.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

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

EU/1/10/617/035
EU/1/10/617/036

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Temozolomide Sandoz 250 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-QRATAS
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Temozolomide Sandoz 5 mg kapsuli ibsin
temozolomide

Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

1 kapsuli ibsin

6. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-QRATAS
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Temozolomide Sandoz 20 mg kapsuli ibsin
temozolomide

Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

1 kapsuli ibsin

6. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-QRATAS
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Temozolomide Sandoz 100 mg kapsuli ibsin
temozolomide

Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

1 kapsuli ibsin

6. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-QRATAS
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Temozolomide Sandoz 140 mg kapsuli ibsin
temozolomide

Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

1 kapsuli ibsin

6. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-QRATAS
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Temozolomide Sandoz 180 mg kapsuli ibsin
temozolomide

Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

1 kapsuli ibsin

6. OHRAJN

Prodott mediċinali li n'għadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-QRATAS
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Temozolomide Sandoz 250 mg kapsuli ibsin
temozolomide

Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

1 kapsuli ibsin

6. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Temozolomide Sandoz 5 mg kapsuli ibsin

Temozolomide Sandoz 20 mg kapsuli ibsin

Temozolomide Sandoz 100 mg kapsuli ibsin

Temozolomide Sandoz 140 mg kapsuli ibsin

Temozolomide Sandoz 180 mg kapsuli ibsin

Temozolomide Sandoz 250 mg kapsuli ibsin

temozolomide

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Temozolomide Sandoz u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Temozolomide Sandoz
3. Kif għandek tiehu Temozolomide Sandoz
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Temozolomide Sandoz
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Temozolomide Sandoz u għalxiex jintuza

Temozolomide Sandoz fih medicina msejha temozolomide. Din il-medicina hija sustanza kontra t-tumuri.

Temozolomide Sandoz jintuza għall-kura ta' tipi speċifiċi ta' tumuri tal-moħħ:

- f'adulti li jkunu għadhom kif ġew iddijanostikati bi glioblastoma multiforme. Temozolomide Sandoz l-ewwel jintuza ma' radjoterapija (fażi konkomittanti 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 jew astrocitoma anaplastika. Temozolomide Sandoz jintuza f'dawn it-tumuri jekk jerġghu joħorġu jew imorru għall-aġar wara kura standard.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Temozolomide Sandoz

Tiħux Temozolomide Sandoz

- jekk inti allergiku għal temozolomide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

- jekk kellek reazzjoni allergika għal dacarbazine (medicina kontra l-kanċer, kultant imsejha DTIC). Sinjali ta' reazzjoni allergika jinkludu haġġ, qtugħ ta' nifs jew tharhir, nefha tal-wiċċ, xofftejn, ilsien jew griezem.
jekk ċerti tipi ta' ċelloli tad-demm jonqsu b'mod serju (majelosuppressjoni), bħal meta l-ghadd taċ-ċelloli l-bojod tad-demm u l-ghadd tal-plejtlets jitbaxxa. Dawn iċ-ċelloli tad-demm huma importanti biex tiġi miġġielda infezzjoni u biex id-demm jagħqad kif suppost. It-tabib tiegħek se jjer janalizza d-demm tiegħek biex ikun żgur li għandek biżżejjed minn dawn iċ-ċelloli qabel tibda l-kura.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Temozolomide Sandoz

- peress li inti trid tinzamm taht osservazzjoni stretta għall-iżvilupp ta' forma serja ta' infezzjoni fis-sider imsejha pulmonite *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Jekk int pazjent li għadek kif ġejt dijanjostikat (glioblastoma multiforme) tista' tingħata Temozolomide Sandoz għal 42 jum flimkien ma' radjoterapija. F'dan il-każ, it-tabib tiegħek se jjer jordnalek ukoll medicina biex tgħinek tevita dan it-tip ta' pneumonja (PCP).
- jekk qatt kellek jew jista' jkollok issa infezzjoni tal-epatite B. Dan minhabba li temozolomide jista' jikkawża l-attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, li f'xi każijiet tista' tkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekkjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tinbeda l-kura.
- jekk int għandek għadd baxx ta' ċelloli ħomor tad-demm (anemija), ċelloli bojod tad-demm u plejtlets jew problemi bl-għaqid tad-demm qabel ma tibda l-kura, jew jekk int tiżviluppahom matul il-kura. It-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jnaqqas id-doża. F'każijiet serji, it-tabib tiegħek jista' jinterrompi, iwaqqaf jew ibiddel il-kura tiegħek. Jista' jkollok bżonn ukoll ta' kuri oħrajn. F'ċerti każi, jista' jkun hemm bżonn li t-trattament b'Temozolomide Sandoz jitwaqqaf. Id-demm tiegħek jiġi ttestjat ta' spiss matul il-kura sabiex jimmonitorja l-effetti sekondarji ta' Temozolomide Sandoz fuq iċ-ċelloli tad-demm tiegħek.
- peress li inti jista' jkollok riskju żgħir ta' tibdiliet oħrajn fiċ-ċelloli tad-demm, inkluż lewkemija.
- jekk ikollok dardir (thoss l-istonku mhux f'postu) u/jew rimettar, it-tnejn li huma huma effetti sekondarji komuni ħafna ta' Temozolomide Sandoz (ara sezzjoni 4), it-tabib tiegħek jista' jordnalek medicina (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 tiehu Temozolomide Sandoz sakemm ir-rimettar tiegħek ikun taht kontroll. Jekk tirremetti wara li tiehu d-doża, terġax tiehu doża oħra fl-istess gurnata.
- jekk jitlagħlek id-deni jew joħorgulek is-sintomi ta' infezzjoni, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.
- jekk għandek iktar minn 70 sena. Tista' tkun iktar vulnerabbli li jaqbdur infezzjonijiet jew li titbengħel jew li jkollok fsada.
- jekk għandek problemi tal-fwied jew tal-kliewi. Id-doża tiegħek ta' Temozolomide Sandoz jista' jkollha bżonn ta' aġġustament.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina 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 Temozolomide Sandoz.

Medicini oħra u Temozolomide Sandoz

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra.

Tqala, treddigh u fertilità

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

Iridu jittieħdu prekawżjonijiet kontraċettivi effettivi **mill-pazjenti nisa** li jkunu jistgħu joħorġu tqal waqt it-trattament b'Temozolomide Sandoz, u għal mill-anqas 6 xhur wara t-tlestija tat-trattament.

Għandek tieqaf tredda' meta tkun qed tirċievi kura b'Temozolomide Sandoz.

Fertilità fl-irġiel

Temozolomide Sandoz 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

Temozolomide Sandoz jista' jagħmlek għajjen jew bin-nghas. F'dan il-każ, issuqx, tużax għodda jew magni u ssuqx rota sakemm tara kif taffettwak din il-medicina (ara sezzjoni 4).

Temozolomide Sandoz fih lactose u sodium

Temozolomide Sandoz fih lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott medicinali.

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

3. Kif għandek tieħu Temozolomide Sandoz

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

Dożaġġ u tul tal-kura

It-tabib tiegħek għandu jikkalkula d-doża korretta ta' Temozolomide Sandoz. Din hija bbażata fuq id-daqs tiegħek (tul u piż) u jekk għandekx tumur rikorrenti u jekk fil-passat kontx haadt kura bil-kemoterapija.

Tista' tingħata medicini oħra (anti-emetici) biex teħodhom qabel u/jew wara li tieħu Temozolomide Sandoz 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 sejra ssir f'żewġ fażijiet:

- Kura flimkien ma' radjuterapija (fażi konkumittanti) l-ewwel
- segwita minn kura b'Temozolomide Sandoz biss (fażi ta' monoterapija).

Waqt il-fażi konkumittanti, it-tabib tiegħek ser jibdielek Temozolomide Sandoz b'doża ta' 75 mg/m² (doża tas-soltu). Ser tieħu din id-doża kuljum għal 42 jum (sa 49 jum) flimkien ma' radjuterapija. Id-doża ta' Temozolomide Sandoz tista' tiġi ttardjata jew imwaqqfa, skont l-għadd ta' ċelloli tad demm u kemm tittollera l-medicina tiegħek waqt il-fażi konkumittanti.

Meta r-radjuterapija titlesta, inti tinterrompi l-kura għal 4 ġimgħat. Dan jagħti ftit żmien sabiex ġismek jerga' jirkupra.

Imbagħad, tibda l-fażi ta' monoterapija.

Waqt il-fażi ta' monoterapija, id-doża u l-mod kif tingħata Temozolomide Sandoz f'din l-fażi se jkun 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' Temozolomide Sandoz waħedha darba kuljum għall-ewwel 5 ijiem ("jiem ta' dożaġġ") ta' kull ċiklu. L-ewwel doża se tkun ta' 150 mg/m². Imbagħad ikollok 23 jum mingħajr Temozolomide Sandoz. Dan b'kollox ikun ċiklu ta' kura ta' 28 jum.

Wara jum 28, jibda ċ-ċiklu li jmiss. Ser terġa' tiehu Temozolomide Sandoz darba kuljum għal 5 ijiem segwit bi 23 jum minghajr Temozolomide Sandoz. Id-doża ta' Temozolomide Sandoz tista' tkun irrangata, ittardjata jew imwaqqfa għal kollox skond il-ġhadd taċ-ċelluli tad-demmm tiegħek u/jew kemm tkun tiflaħ għall-mediċina tiegħek f'kull ċiklu ta' kura.

Pazienti b'tumuri li jkunu rritornaw jew aggravaw (glijoma malinna, bħal glioblastoma multiforme jew astrocitoma anaplastika) li jkunu qegħdin jieħdu Temozolomide Sandoz biss
 Ċiklu ta' kura b'Temozolomide Sandoz jieħu 28 jum.

Ser tiehu Temozolomide Sandoz 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' Temozolomide Sandoz se tkun ta' 200 mg/m² darba kuljum għall-ewwel hamest ijiem. Jekk xi darba qabel kellek kura b'kimoterapija, l-ewwel doża ta' Temozolomide Sandoz se tkun ta' 150 mg/m² darba kuljum għall-ewwel hamest ijiem.

Imbagħad ser jkollok 23 jum minghajr Temozolomide Sandoz. Dan jammonta għal ċiklu ta' kura ta' 28 jum.

Wara Jum 28, jibda ċ-ċiklu li jmiss. Imbagħad terġa' tibda tinghata Temozolomide Sandoz darba kuljum għal hamest ijiem, segwiti minn 23 jum minghajr Temozolomide Sandoz.

Qabel kull ċiklu għdid ta' kura, id-demmm tiegħek sejjer jiġi eżaminat biex isir magħruf jekk id-doża ta' Temozolomide jehtieġx li tiġi aġġustata. Jiddependi fuq ir-riżultati tat-testijiet tad-demmm tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek għaċ-ċiklu li jmiss.

Kif għandek tiehu Temozolomide Sandoz

Hu d-doża ta' Temozolomide Sandoz li ordnawlek darba kuljum, preferibbilment fl-istess hin tal-ġurnata kuljum.

Hu l-kapsuli fuq stonku vojti; pereżempju, mill-inqas siegħa qabel ma tkun bi ħsiebek tiehu l-kolazzjon. Ibla' l-kapsula(i) shiha/shah ma' tazza ilma. Tiftahx, tgħaffiġx u tomghodx il-kapsuli. Jekk kapsula tkun imxaqqa, evita kuntatt tat-trab mal-ġilda, l-ghajnejn jew l-imnieher. Jekk inti bi żball iddaħħal xi ftiit f'ghajnejk jew f'imniehrek, laħlaħ il-parti bl-ilma.

Jiddependi fuq id-doża mogħtija b'ricetta, jista' jkollok bżonn li tiehu aktar minn kapsula waħda f'daqqa, u maż-żmien b'qawwiet differenti (kontenut tas-sustanza attiva, f'mg). Il-kulur tal-ġhatu tal-kapsula huwa differenti għal kull qawwa (ara t-tabella hawn taħt).

Qawwa	Kulur tal-qoxra
Temozolomide Sandoz 5 mg kapsuli ibsin	aħdar
Temozolomide Sandoz 20 mg kapsuli ibsin	isfar
Temozolomide Sandoz 100 mg kapsuli ibsin	roża
Temozolomide Sandoz 140 mg kapsuli ibsin	blu
Temozolomide Sandoz 180 mg kapsuli ibsin	marun ħamrani
Temozolomide Sandoz 250 mg kapsuli ibsin	abjad

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

- kemm jehtieg li tiehu kapsuli f'kull jum tad-dożaġġ. Itlob lit-tabib jew lill-ispizjar biex jiktiblek dan (inkluż il-kulur).
- liema ġranet huma l-jiem tad-doża.

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

Dejjem għandek tiehu Temozolomide Sandoz skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Huwa importanti hafna li tiċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Żbalji f'kif tiehu din il-medicina jista' jkollhom konsegwenzi serji fuq is-sahha.

Jekk tiehu Temozolomide Sandoz aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Temozolomide Sandoz

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

- reazzjoni allergika serja (sensittività eċċessiva) (horriqija, tharhir jew diffikultà ohra fit-tehid tan-nifs),
- fsada mhux ikkontrollata,
- aċċessjonijiet (konvulżjonijiet),
- deni,
- kesha
- uġigh ta' ras li ma jkunx jista' jghaddi.

Il-kura b'Temozolomide Sandoz tista' tikkawza tnaqqis f'ċerti tipi ta' ċelloli tad-demmm. Dan jista' jikkawzalek żieda fit-tbengil jew fsada, anemija (nuqqas ta' ċelloli homor tad-demmm), deni, u tnaqqis fir-reżistenza għall-infezzjonijiet. It-tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli tad-demmm normalment ma jdumx. F'xi każijiet, jista' jtehu fit-tul u jista' jwassal għal forma ta' anemija serja hafna (anemija aplastika). It-tabib tiegħek għandu jeżaminalek id-demmm tiegħek b'mod regolari għal xi tibdil, u għandu jiddeċiedi jekk ikunx mehtieg xi trattament speċifiku. F'xi każijiet, id-doża ta' Temozolomide Sandoz tiegħek titnaqqas jew inkella l-kura titwaqqaf.

Effetti sekondarji ohra li ġew irrappurtati huma elenkati hawn taht:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10) huma:

- telf t'aptit, diffikultà biex titkellem, uġigh ta' ras
- rimettar, dardir, dijarea, stitikezza
- raxx, telf ta' xagħar
- gheja

Effetti sekundarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10) huma:

- infezzjonijiet, infezzjonijiet fil-halq, infezzjonijiet f'ferita
- numru mnaqqas ta' ċelluli tad-demm (newtopenija, limfopenija, tromboċitopenija)
- reazzjoni allergika
- zieda fiz-zokkor fid-demm
- indeboliment fil-memorja, depressjoni, ansjetà, konfużjoni, ma tkunx tista' torqod jew ma tkunx tista' tibqa' rieked/riekda
- indeboliment fil-koordinazzjoni u l-bilanċ
- diffikultà biex tikkonċentra, bidla fl-istat mentali jew fl-attenzjoni, tinsa'
- sturdament, sensazzjonijiet indeboliti, sensazzjonijiet ta' tingiż, roġha, toġhma mhux normali
- telf parzjali tal-vista, vista mhux normali, vista doppja, għajnejn xotti jew juġġhu
- truxija, żarżir fil-widnejn, uġiġh fil-widna
- tagħqid ta' demm fil-pulmun jew fir-riglejn, pressjoni għolja
- pulmonite, qtugħ ta' nifs, bronkite, soġħla, infjammazzjoni fis-sinosis
- uġiġh fl-istonku jew fl-addome, stonku mqalleb/hruq ta' stonku, diffikultà biex tibra'
- 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 iżżomm l-awrina
- deni, sintomi bħal tal-influenza, uġiġh, thossok ma tiflahx, rin jew influenza
- zamma ta' fluwidu, riglejn minfuħa
- zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied
- telf ta' piż, zieda fil-piż
- korriment ikkawżat minn radjazzjoni

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

- infezzjonijiet fil-moħħ (meningoencefalite erpetika) inklużi każijiet fatali
- infezzjonijiet godda jew attivati mill-ġdid ta' ċitomegalovirus
- infezzjonijiet attivati mill-ġdid tal-virus tal-epatite B
- kanċers sekundarji inklużi lewkimja
- għadd imnaqqas ta' ċelluli tad-demm (panċitopenija, 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-demm
- bidliet fil-burdata, alluċinazzjoni
- paralizi parzjali, bidla fis-sens tax-xamm
- indeboliment fis-smiġh, infezzjoni fil-parti tan-nofs tal-widna
- palpitazzjonijiet (meta inti tista' thoss qalbek thabbat), fwawar shan
- stonku minfuħ, diffikultà biex tikkontrolla l-ippurgar, murliti, halq xott
- epatite u ħsara fil-fwied (inklużi insuffiċjenza fatali tal-fwied), kolestasi, zieda fil-bilirubin
- infafet fuq il-ġisem jew fil-halq, taqxir tal-ġilda, żbroff fil-ġilda, ġilda tiħmar u tuġġha, raxx sever b'nefha fil-ġilda (inklużi l-keff tal-id u l-pala tas-sieq)
- zieda fis-sensittività għad-dawl tax-xemx, urtikarja (horriqija), zieda fil-hruġ tal-għaraq, bidla fil-kulur tal-ġilda
- diffikultà biex tagħmel l-awrina
- hruġ ta' demm mill-vagina, irritazzjoni fil-vagina, menstruazzjoni li ma sseħħx jew tkun qawwija, uġiġh fis-sider, impotenza sesswali

- roġha, nefha fil-wieċ, bidla fil-kulur tal-ilsien, ghatx, disturb fis-snien

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahzen Temozolomide Sandoz

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal, preferibbilment f'armarju msakkar. Inġestjoni aċċidentali tista' tkun letali għat-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Flixxun

Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Ahżen fil-pakkett oriġinali.

Żomm il-flixxien magħluqin sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Qartas

Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ 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 Temozolomide Sandoz

- Is-sustanza attiva hi temozolomide.

Temozolomide Sandoz 5 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 5 mg ta' temozolomide.

Temozolomide Sandoz 20 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 20 mg ta' temozolomide.

Temozolomide Sandoz 100 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 100 mg ta' temozolomide.

Temozolomide Sandoz 140 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 140 mg ta' temozolomide.

Temozolomide Sandoz 180 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 180 mg ta' temozolomide.

Temozolomide Sandoz 250 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 250 mg ta' temozolomide.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra tal-kapsula huma

Temozolomide Sandoz 5 mg kapsuli ibsin

- *Kontenut tal-kapsula:* anhydrous lactose, colloidal anhydrous silica, sodium starch glycolate type A, tartaric acid, stearic acid.
- *Qoxra tal-kapsula:* gelatine, titanium dioxide (E 171), yellow iron oxide (E 172), indigo carmine (E 132), ilma.
- *Inka tal-istampar:* shellac, black iron oxide (E 172), potassium hydroxide.

Temozolomide Sandoz 20 mg kapsuli ibsin

- *Kontenut tal-kapsula:* anhydrous lactose, colloidal anhydrous silica, sodium starch glycolate type A, tartaric acid, stearic acid.
- *Qoxra tal-kapsula:* gelatine, titanium dioxide (E 171), yellow iron oxide (E 172), ilma.
- *Inka tal-istampar:* shellac, black iron oxide (E 172), potassium hydroxide.

Temozolomide Sandoz 100 mg kapsuli ibsin

- *Kontenut tal-kapsula:* anhydrous lactose, colloidal anhydrous silica, sodium starch glycolate type A, tartaric acid, stearic acid.
- *Qoxra tal-kapsula:* gelatine, titanium dioxide (E 171), red iron oxide (E 172), ilma.
- *Inka tal-istampar:* shellac, black iron oxide (E 172), potassium hydroxide.

Temozolomide Sandoz 140 mg kapsuli ibsin

- *Kontenut tal-kapsula:* anhydrous lactose, colloidal anhydrous silica, sodium starch glycolate type A, tartaric acid, stearic acid.
- *Qoxra tal-kapsula:* gelatine, titanium dioxide (E 171), indigo carmine (E 132), ilma.
- *Inka tal-istampar:* shellac, black iron oxide (E 172), potassium hydroxide.

Temozolomide Sandoz 180 mg kapsuli ibsin

- *Kontenut tal-kapsula:* anhydrous lactose, colloidal anhydrous silica, sodium starch glycolate type A, tartaric acid, stearic acid.
- *Qoxra tal-kapsula:* gelatine, titanium dioxide (E 171), yellow iron oxide (E 172), red iron oxide (E 172), ilma.
- *Inka tal-istampar:* shellac, black iron oxide (E 172), potassium hydroxide.

Temozolomide Sandoz 250 mg kapsuli ibsin

- *Kontenut tal-kapsula:* anhydrous lactose, colloidal anhydrous silica, sodium starch glycolate type A, tartaric acid, stearic acid.
- *Qoxra tal-kapsula:* gelatine, titanium dioxide (E 171), ilma.
- *Inka tal-istampar:* fih shellac, black iron oxide (E 172), potassium hydroxide.

Kif jidher Temozolomide Sandoz u l-kontenut tal-pakkett

Flixxun

Il-kapsuli ibsin jigu fi fliexken tal-ħgieġ kulur l-ambra (ħgieġ Tip 3) b'tappijiet tal-polypropylene li huma reżistenti għal ftuħ minn tfal. Kull flixxun fih jew 5 jew 20 kapsula. Il-fliexken fihom ukoll pawċ għal dessikant. Żomm il-pawċ tad-dessikant ġol-flixxun. Tibilgħux.

Qartas

Kull kapsula iebsa (kapsula) hija ppakkjata individwalment f'qartas. Kull kartuna fiha 5 jew 20 kapsula iebsa..

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

Temozolomide Sandoz 5 mg kapsuli ibsin

Il-kapsuli ibsin għandhom il-parti prinċipali kulur abjad, **għatu kulur aħdar**, u huma ttimbrati b'inka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b'"TMZ" u l-parti prinċipali hija ttimbrata b'"5". Kull kapsula iebsa hija twila madwar 15.8 mm.

Temozolomide Sandoz 20 mg kapsuli ibsin

Il-kapsuli ibsin għandhom il-parti prinċipali kulur abjad, **b'għatu kulur isfar**, u huma ttimbrati b'inka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b'“TMZ” u l-parti prinċipali hija ttimbrata b'“20”.

Kull kapsula iebsa hija twila madwar 11.4 mm.

Temozolomide Sandoz 100 mg kapsuli ibsin

Il-kapsuli ibsin għandhom il-parti prinċipali kulur abjad, **b'għatu kulur roża**, u huma ttimbrati b'inka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b'“TMZ” u l-parti prinċipali hija ttimbrata b'“100”.

Kull kapsula iebsa hija twila madwar 15.8 mm.

Temozolomide Sandoz 140 mg kapsuli ibsin

Il-kapsuli ibsin għandhom il-parti prinċipali kulur abjad, **għatu kulur blu** trasparenti, u huma ttimbrati b'inka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b'“TMZ” u l-parti prinċipali hija ttimbrata b'“140”.

Kull kapsula iebsa hija twila madwar 19.3 mm.

Temozolomide Sandoz 180 mg kapsuli ibsin

Il-kapsuli ibsin għandhom il-parti prinċipali kulur abjad, **għatu kulur marun hamrani**, u huma ttimbrati b'inka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b'“TMZ” u l-parti prinċipali hija ttimbrata b'“180”.

Kull kapsula iebsa hija twila madwar 19.3 mm.

Temozolomide Sandoz 250 mg kapsuli ibsin

Il-kapsuli ibsin għandhom il-parti prinċipali kulur abjad, **b'għatu kulur abjad**, u huma ttimbrati b'inka sewda. L-għatu huwa ttimbrat b'“TMZ” u l-parti prinċipali hija ttimbrata b'“250”.

Kull kapsula iebsa hija twila madwar 21.4 mm.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

Manifattur

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Il-Ġermanja

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana
Is-Slovenja

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

България

КЧТ Сандоз България
Бул. “Никола Вапцаров” No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

Тел.: +359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 2811712

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble
E-28033 Madrid
Tel: +34 91 602 30 62
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 49 64 48 00
regaff.france@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
nl.registration@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0
registration.vienna@sandoz.com

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL – 02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
HR – 10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111

România

SC Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork
Ireland
Tel: +353 27 50077
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
info.lek@sandoz.com

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. – organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57,
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}>.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati