

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Temodal 140 mg Sert Kapsül

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Temozolomid.....140 mg

Yardımcı maddeler:

Susuz laktoz.....246 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Sert kapsül

Sert kapsüller opak beyaz gövdeli ve opak mavi kapaklı olup, siyah mürekkep ile yazılmıştır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TEMODAL, birinci basamakta yeni tanı konmuş glioblastoma multiforme tedavisinde radyoterapi ile birlikte ve sonrasında endikedir.

TEMODAL, standart tedaviden sonra nükseden veya progresyon gösteren glioblastoma multiforme veya anaplastik astrositoma gibi malign glioma hastalarında endikedir.

TEMODAL, metastatik malign melanomlu hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi: TEMODAL sadece, beyin tümörlerikonusunda uzman doktorlar tarafından reçetelendirildiği zaman kullanılmalıdır.

TEMODAL yemekten en az bir saat önce, aç karnına verilmelidir. Uygulamadan önce veya sonra antiemetik tedavisi uygulanabilir.

TEMODAL tedavisi hastalığın ilerlemesine kadar maksimum 2 yıl sürdürülebilir.

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli erişkin hastalar:

Eşzamanlı faz:

TEMODAL, radyoterapi (30 fraksiyonda verilen 60 Gy) ile eşzamanlı olarak, 42 gün süreyle oral yoldan günde 75 mg/m² dozunda ve takibinde 6 kür adjuvan tedavi olarak oral yoldan verilir. Doz azaltılması önerilmez; ama hastanın toleransına göre doza ara verilebilir. Aşağıdaki koşulların tümü sağlanır ise, TEMODAL ile eş zamanlı dönem 42 günden 49 güne kadar sürdürülebilir: mutlak nötrofil sayısı $\geq 1.5 \times 10^9$ /l; trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9$ /l; ortak toksisite kriterleri (CTC) hematolojik olmayan toksisite \leq evre 1 (alopesi, bulantı ve kusma dışında). Tedavi sırasında her hafta tam kan sayımı yapılmalıdır. Eşzamanlı fazdaki TEMODAL dozuna, Tablo 1’de belirtilen hematolojik ve hematolojik olmayan toksisite kriterlerine göre ara verilmeli veya doz kesilmelidir.

Tablo 1. Eşzamanlı TEMODAL ve Radyoterapi Sırasında TEMODAL Dozuna Ara Verilmesi veya Dozun Kesilmesi

Toksisite	TMZ Tedavisine Ara Verilir ^a	TMZ Dozu Kesilir
Mutlak Nötrofil Sayısı	≥ 0.5 ve $< 1.5 \times 10^9$ /l	$< 0.5 \times 10^9$ /l
Trombosit Sayısı	≥ 10 ve $< 100 \times 10^9$ /l	$< 10 \times 10^9$ /l
CTC Hematolojik-Olmayan Toksisite Kriterleri (alopesi, bulantı ve kusma dışında)	CTC Evre 2	CTC Evre 3 veya 4

a: Eşzamanlı TMZ tedavisi aşağıdaki durumların tümü sağlandığı takdirde sürdürülebilir: mutlak nötrofil sayısı $\geq 1.5 \times 10^9$ /l; trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9$ /l; CTC hematolojik olmayan toksisite \leq evre 1 (alopesi, bulantı ve kusma dışında).

TMZ = TEMODAL; CTC = Ortak Toksisite Kriterleri.

Adjuvan Faz

TEMODAL + Radyoterapi fazının tamamlandıktan 4 hafta sonra, TEMODAL adjuvan tedavi olarak 6 kür daha uygulanır. 1. kürdeki doz (adjuvan) 5 gün süreyle günde bir defa 150 mg/m² verilmesini takiben 23 gün tedavi uygulanmamasıdır. 2.kürün başlangıcında, eğer 1. kür için CTC hematolojik-olmayan toksisite evre ≤ 2 (alopesi, bulantı ve kusma dışında), mutlak nötrofil sayısı (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9$ /l ve trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9$ /l ise doz 200 mg/m²’ye yükseltilir. 2. kürde doz yükseltilmemişse sonraki kürlerde doz yükseltilmemelidir. Toksisite oluşmazsa, sonraki her kürün ilk 5 günü için günlük doz 200 mg/m² olarak kalır. Adjuvan faz sırasındaki doz azaltmaları **Tablo 2 ve 3**’e göre uygulanmalıdır.

Tedavi sırasında 22. günde tam kan sayımı yapılmalıdır (ilk TEMODAL dozundan 21 gün sonra). TEMODAL dozu **Tablo 3**’e göre azaltılmalı veya kesilmelidir.

Tablo 2 Adjuvan Tedavi için TEMODAL Dozu Düzeyleri

Doz Düzeyi	Doz (mg/m ² /gün)	Notlar
-1	100	Önceki toksisite için doz azaltılır
0	150	1. kürdeki doz
1	200	Toksisite yoksa 2.-6. kürlerdeki doz

Tablo 3 Adjuvan Tedavi sırasında TEMODAL Dozunun Azaltılması ve Kesilmesi

Toksisite	TMZ 1 Doz Düzeyi Azaltılır ^a	TMZ Kesilir
Mutlak Nötrofil Sayısı	< 1.0 x 10 ⁹ /l	b
Trombosit Sayısı	< 50 x 10 ⁹ /l	b
CTC Hematolojik Olmayan Toksisite Kriterleri (alopesi, bulantı ve kusma dışında)	CTC Evre 3	CTC Evre 4 ^b

a: TMZ doz düzeyleri Tablo 3'te sıralanmıştır.

b: Dozun <100 mg/m²'ye düşürülmesi gerekirse veya dozun azaltılmasından sonra aynı evre 3 hematolojik olmayan toksisite (alopesi, bulantı, kusma dışında) oluşursa TMZ kesilmelidir.

TMZ = TEMODAL; CTC = Ortak Toksisite Kriterleri.

Rekürren veya progresif malign glioması veya malign melanomu olan erişkin hastalar: TEMODAL oral yoldan 28 günde bir tekrarlanan kürler halinde uygulanır. Önceden kemoterapi uygulanmamış hastalarda 5 gün süreyle günde bir defa 200 mg/m² dozunda verilir. Önceden kemoterapi uygulanmış hastalarda başlangıç dozu günde bir defa 150 mg/m² olup ikinci kürde eğer hematolojik toksisite yoksa bu doz günde 200 mg/m²'ye yükseltilir. Sonraki kürün birinci gününde mutlak nötrofil sayısının (MNS) 1.5 x 10⁹/l'ye eşit veya bundan büyük olması ve trombosit sayısının 100 x 10⁹/l'ye eşit veya bundan büyük olması gerekir. Temodal için toksisiteye bağlı doz değişikliklerinin, en düşük mutlak nötrofil ve platelet sayılarına göre yapılması gerekmektedir.

Rekürren veya progresif glioması olan pediyatrik hastalar: Üç yaş ve daha büyük hastalarda TEMODAL oral yoldan 28 günde bir tekrarlanan kürlerde, 5 gün süreyle 200 mg/m² dozunda verilir. Önceden kemoterapi uygulanmış pediyatrik hastalarda başlangıç dozu 5 gün süreyle günde bir defa 150 mg/m² olmalı ve hematolojik toksisite yoksa doz bir sonraki kürde 5 gün süreyle günde bir defa 200 mg/m²'ye yükseltilmelidir.

Rekürren veya progresif malign glioma veya malign melanomda doz değişiklikleri için laboratuvar parametreleri: İlacın dozunu ayarlamadan önce, aşağıdaki laboratuvar parametrelerinin mevcut olması gerekir: Mutlak nötrofil sayısı (MNS) > 1.5 x 10⁹/L ve trombosit ≥ 100 x 10⁹/L. 22. günde (ilk dozdan 21 gün sonra) veya bu günü takiben 48 saat içinde tam kan sayımı yapılmalıdır ve mutlak nötrofil sayısı 1.5 x 10⁹/L ve trombosit sayısı 100 x 10⁹/L 'nin üzerine çıkana dek haftada bir tekrarlanmalıdır. Eğer herhangi bir tedavi kürü sırasında mutlak nötrofil sayısı < 1.0 x 10⁹/L veya trombosit sayısı < 50 x 10⁹/L altına düşerse, takip eden kürde doz düzeyi bir basamak (50 mg/m²) azaltılmalıdır. Doz düzey basamakları, 100 mg/m², 150 mg/m² ve 200 mg/m² dir. Önerilen en düşük doz 100 mg/m² dir.

Uygulama şekli:

Kapsüller oral yolla alınmalıdır. TEMODAL verilmesini takiben kusma olursa, aynı gün içinde ikinci bir doz verilmemelidir.

- TEMODAL aç karnına alınmalıdır.(Yemekten en az bir saat önce)
- Kapsüller bir bardak su ile yutulmalıdır.
- Kapsüller açılmamalı veya çiğnenmemelidir.
- Doz mümkün olan minimum sayıda kapsül ile sağlanmalıdır.
- Kapsülün tahrip olması halinde, cilt ya da muköz membranların kapsülün toz içeriği ile temasından kaçınılmalıdır. Temas olduğu takdirde bölge iyice yıkanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım:**

Normal hepatik fonksiyonu olan hastalar ve hafif ya da orta dereceli hepatik disfonksiyonu olan hastalarda temozolomidin farmakokinetiği karşılaştırılabilir düzeydedir.

Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (Child-Pugh Sınıflaması: Kategori C) veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda TEMODAL uygulanmasına ilişkin veriler mevcut değildir. Temozolomidin farmakokinetik özelliklerine dayanarak ağır karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz azaltımına gerek duyulmamaktadır. Ancak, TEMODAL bu hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

3 yaşın altındaki çocuklarda TEMODAL kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur. 3 yaş üzerindeki çocuklarda deneyim sınırlıdır. 18 yaşın altındaki malign melanom hastalarında kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur. (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

Geriatrik popülasyon:

19-78 yaş arasındaki popülasyondaki farmakokinetik analizlere göre temozolomid klerensi yaştan etkilenmez. Bununla birlikte, 70 yaş üstündeki yaşlı hastalarda genç hastalara göre nötropeni ve trombositopeni riski daha fazladır. (Bkz. Bölüm 4.4) Bu yüzden, yaşlı hastalarda TEMODAL kullanımında dikkatli olunmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

TEMODAL bileşenlerine veya dakarbazine (DTIC) karşı hipersensitivite reaksiyonu öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

TEMODAL, ağır miyelosupresyonu olan hastalarda kontrendikedir.

Hamile veya çocuk emziren kadınlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Düşkün ya da başka bir hastalık veya enfeksiyonu olan Rekürren malign gliomalı hastalarda, TEMODAL uygulama kararı, hasta için potansiyel fayda ve risk değerlendirmesine göre alınmalıdır.

Maligniteler

Çok nadir olarak miyelodisplastik sendrom ve miyeloid lösemi de dahil olmak üzere sekonder malignite vakaları bildirilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.8)

Pneumocystis carinii pnömonisi

Bir pilot çalışmada uzatılmış 42 günlük şema ile eşzamanlı TEMODAL ve radyoterapi alan hastaların *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP) gelişmesi için özel bir riske sahip oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle 42 günlük (maksimum 49 günlük) rejimde eşzamanlı TEMODAL ve radyoterapi alan bütün hastalar için lenfosit sayımından bağımsız olarak *Pneumocystis carinii* pnömonisi için profilaksi uygulanması gerekir.

TEMODAL daha uzun süreli doz rejimlerinde kullanılması durumunda, PCP görülme sıklığı artabilir. Ancak temozolomid alan tüm hastalar, özellikle de steroid kullanan hastalar, doz rejimine bakılmaksızın PCP açısından yakından izlenmelidir.

Anti-emetik tedavi

Bulantı ve kusma TEMODAL tedavisiyle birlikte sıklıkla görülür ve bunun için aşağıda bir kılavuz verilmiştir:

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli erişkin hastalar için:

- eşzamanlı temozolomid başlangıç dozu için anti-emetik profilaksisi önerilmektedir,
- adjuvan faz sırasında anti-emetik profilaksisi kuvvetle önerilmektedir.

Rekürren veya progresif malign glioma hastaları:

Önceki tedavi kürlerinde şiddetli (evre 3 veya 4) kusması olan hastalarda, anti-emetik tedavi gerekebilir.

Laboratuvar parametreleri: Tedaviden önce aşağıdaki parametreler uygun değerlerde olmalıdır: MNS $\geq 1.5 \times 10^9/l$ ve trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9/l$ olmalıdır. İlk dozdan 21 gün sonra (22. günde) veya o günden sonraki 48 saat içindetam kan sayımı yapılmalı ve MNS $1.5 \times 10^9/l$ nin üzerine ve trombosit sayısı $100 \times 10^9/l$ 'nin üzerine çıkıncaya kadar haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır. Herhangi bir kürde MNS $1.0 \times 10^9/l$ 'nin altına veya trombosit sayısı $50 \times 10^9/l$ 'nin altına düşerse bir sonraki kürde doz 50 mg/m^2 oranında düşürülmelidir. Doz düzeyleri 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 , and 200 mg/m^2 'dir. Önerilen en düşük doz 100 mg/m^2 'dir.

Pediyatrik kullanım:

Pediyatrik hastalarda güvenliliği tam olarak belirlenmemiştir.

3 yaşın altındaki çocuklarda TEMODAL kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur. 3 yaş üzerindeki çocuklarda deneyim sınırlıdır. 18 yaşın altındaki malign melanom hastalarında kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur.

Yaşlı hastalarda kullanım:

70 yaş üstündeki yaşlı hastalarda genç hastalara göre nötropeni ve trombositopeni riski daha fazladır. Bu nedenle, yaşlı hastalarda TEMODAL kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Erkek hastalar: TEMODAL ile tedavi edilen erkeklerin son dozu aldıktan sonraki 6. aya kadar çocuk sahibi olmamaları ve tedaviden önce spermilerin dondurularak korunması konusunda danışmanlık alması önerilir. (Bkz. Bölüm 4.6).

Diğer:

TEMODAL her dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

TEMODAL 246 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

Ayrı bir faz I çalışmada, ranitidinle birlikte TEMODAL uygulaması temozolomidin absorpsiyon miktarında ya da onun aktif metaboliti monometil triazenoimidazol karboksamid (MTIC) maruziyetinde değişikliklere yol açmamıştır.

TEMODAL yemekle birlikte kullanıldığında C_{maks} 'da % 33'lük azalma ve EAA'da %9'lük azalma görülmüştür. C_{maks} 'ın klinik anlamlılığı bertaraf edilemeyeceğinden, TEMODAL, yemeklerle birlikte kullanılmamalıdır.

Faz II çalışmalarındaki popülasyon farmakokinetiği üzerinde yapılan bir analize dayalı olarak deksametazon, proklorperazin, fenitoin, karbamazepin, ondansetron, H₂ reseptör antagonistleri veya fenobarbital ile birlikte uygulanması, temozolomidin klerensini değiştirmemektedir. Valproik asit ile birlikte uygulanması durumunda temozolomid klerensinde küçük, ama istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmektedir.

TEMODAL ile diğer miyelosupresif ajanların kombine kullanımı, miyelosupresyon olasılığını artırabilir.

Temozolomidin, diğer ilaçların metabolizması ya da eliminasyonu üzerine etkileri incelenmemiştir. Bununla beraber temozolomid karaciğerde metabolize edilmediği ve proteinlere düşük oranda bağlandığı için diğer ilaçların farmakokinetiğini etkilemesi muhtemel değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Üreme potansiyeli olan kadınlarda TEMODAL kullanımı sırasında ve TEMODAL tedavisinin bitiminden sonraki 6 ayda gebelikten kaçınılması tavsiye edilmelidir.

Erkek hastalar

TEMODAL alan erkek hastalarda da etkin kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Temozolomidin genotoksik etkileri olabilir. Bu nedenle temozolomid ile tedavi edilen erkeklere tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonraki 6 ay içinde çocuk yapmamaları ve temozolomid tedavisine bağlı geri dönüşsüz infertilite olasılığı nedeniyle tedaviden önce spermlerini dondurarak saklamaları (kriyokonservasyon) önerilmelidir.

Gebelik dönemi

TEMODAL'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. TEMODAL, gebe kadınlara verilmemelidir. Gebelikte kullanılması zorunluysa hasta fetusla ilgili potansiyel riskler konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

TEMODAL'ın anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden TEMODAL emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. İlacın kullanılması gerekiyorsa emzirmeyi kesmelidir.

Üreme yeteneği / fertilité

Fare ve tavşanlarda yapılan klinik öncesi çalışmalarda 150 mg/m² temozolomid, teratojenite ve/veya fetal toksisitesi bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TEMODAL ile tedavi edilen hastalarda, bitkinlik ve somnolans nedeniyle araba ve makine kullanma yeteneği bozulabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli hastalar:

Tablo 4'te yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli hastalarda eşzamanlı ve adjuvan tedavi fazları sırasında tedaviyle ortaya çıkan advers olaylar (klinik çalışmalar sırasında nedensellik belirlenmemiştir) verilmektedir. İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Tablo 4: TEMODAL (TMZ) ve radyoterapi : Yeni tanı konmuş glioblastoma multiforme'li hastalarda eşzamanlı ve adjuvan tedavi sırasında tedaviyle ortaya çıkan olaylar		
Vücut Sistemi	TMZ + eş zamanlı radyoterapi n= 288*	TMZ adjuvan tedavi n=224
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar Yaygın : Yaygın olmayan:	Kandidiyaz oral, herpes simplex, enfeksiyon, farenjit, yara enfeksiyonu	Kandidiyaz oral, enfeksiyon Herpes simplex, herpes zoster, influenza-benzeri semptomlar
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları Yaygın: Yaygın olmayan:	Lökopeni, lenfopeni, nötropeni, trombositopeni Anemi, febril nötropeni	Anemi, febril nötropeni, lökopeni, trombositopeni Lenfopeni, peteşi
Endokrin bozukluklar Yaygın olmayan :	Cushingoid	Cushingoid
Metabolizma ve beslenme bozuklukları Çok Yaygın: Yaygın: Yaygın olmayan:	Anoreksi Hiperglisemi, kilo verme Hipokalemi, alkali fosfataz artışı, kilo artışı	Anoreksi Kilo verme Hiperglisemi, kilo artışı
Psikiyatrik bozukluklar Yaygın: Yaygın olmayan :	Anksiyete, emosyonel labilite, uykusuzluk Ajitasyon, apati, davranış bozukluğu, depresyon, halüsinasyon	Anksiyete, depresyon, emosyonel labilite, uykusuzluk Halüsinasyon, amnezi
Sinir sistemi bozuklukları Çok Yaygın: Yaygın: Yaygın olmayan:	Başağrısı Afazi, denge bozukluğu, konsantrasyon bozukluğu, konfüzyon, bilinç halinde azalma, konvülsiyonlar, hafıza bozukluğu, nöropati, parestezi, somnolans, konuşma bozukluğu, tremor, sersemlik Ataksi, bilişsel bozukluk, disfazi, ekstrapiramidal bozukluk, yürüyüş anormalliği, hemiparezi, hiperestezi, hipoestezi, nörolojik bozukluk (NOS), periferik nöropati, status epilepticus	Başağrısı, konvülsiyonlar Afazi, denge bozukluğu, konsantrasyon bozukluğu, konfüzyon, disfazi, hemiparezi, hafıza bozukluğu, nörolojik bozukluk (NOS), nöropati, periferik nöropati, parestezi, somnolans, konuşma bozukluğu, tremor, sersemlik Ataksi, koordinasyon anormalliği, yürüyüş anormalliği, hemipleji, hiperestezi, duysal bozukluk
Göz bozuklukları Yaygın: Yaygın olmayan:	Bulanık görme Göz ağrısı, hemianopi, görme bozukluğu, görme keskinliğinde azalma, görme alanı defekti	Bulanık görme, diplopi, görme alanı defekti Göz ağrısı, göz kuruluğu, görme alanı azalması

Kulak ve labirent bozuklukları Yaygın: Yaygın olmayan:	İşitme azalması Kulak ağrısı, hiperakuzi, tinnitus, otitis media	İşitme azalması, tinnitus Sağlıklı, kulak ağrısı, vertigo
Kardiyak bozukluklar Yaygın olmayan:	Çarpıntı	
Vasküler bozukluklar Yaygın: Yaygın olmayan:	Ödem, bacak ödemi, hemoraji Hipertansiyon, serebral hemoraji	Bacak ödemi, hemoraji, derin ven trombozu Ödem, periferik ödem, pulmoner embolizm
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar Yaygın: Yaygın olmayan:	Öksürük, dispne Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazal konjesyon	Öksürük, dispne Pnömoni, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit
Gastrointestinal bozukluklar Çok Yaygın: Yaygın: Yaygın olmayan:	Konstipasyon, bulantı, kusma Abdominal ağrı, diyare, dispepsi, disfaji, stomatit	Konstipasyon, bulantı, kusma Diyare, dispepsi, disfaji, ağız kuruluğu, stomatit Abdominal distansiyon, fekal inkontinans, gastrointestinal bozukluk (NOS), gastroenterit, hemoroid
Deri ve subkutan doku bozuklukları Çok Yaygın: Yaygın: Yaygın olmayan:	Alopesi, döküntü Dermatit, deri kuruluğu, eritem, pruritus Fotosensitivite reaksiyonu, anormal pigmentasyon, deri soyulması	Alopesi, döküntü Deri kuruluğu, pruritus Eritem, anormal pigmentasyon, terlemede artış
Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları Yaygın: Yaygın olmayan:	Artralji, kas güçsüzlüğü Sırt ağrısı, kas iskelet ağrısı, miyalji, miyopati	Artralji, kas iskelet ağrısı, miyalji, kas güçsüzlüğü Sırt ağrısı, miyopati
Böbrek ve idrar yolu bozuklukları Yaygın: Yaygın olmayan:	Sık idrara gitme, üriner inkontinans	Üriner inkontinans Disüri
Üreme sistemi ve meme bozuklukları Yaygın olmayan:	İmpotans	Amenore, meme ağrısı, menoraji, vajinal hemoraji, vajinit

Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki durumlar		
Çok Yaygın:	Halsizlik	Halsizlik
Yaygın:	Ateş, ağrı, alerjik reaksiyon, radyasyon hasarı, yüz ödemi, tat duyusu bozukluğu	Ateş, ağrı, alerjik reaksiyon, radyasyon hasarı, tat duyusu bozukluğu
Yaygın olmayan:	Yüz kızarması, sıcak basması, asteni, durumda ağırlaşma, rigor, dilde renk değişimi, parosmi, susama	Asteni, durumda ağırlaşma, ağrı, rigor, diş bozukluğu, yüz ödemi, tat duyusu bozukluğu
Araştırma		
Yaygın:	SGPT artışı	SGPT artışı
Yaygın olmayan:	Gamma GT artışı, hepatik enzimlerde artış, SGOT artışı	

* Radyoterapi koluna randomize edilmiş olan yalnızca bir hasta, Temodal ve radyoterapi tedavisi almıştır.

Laboratuvar sonuçları:

TEMODAL dahil çoğu sitotoksik ajan için doz kısıtlayıcı olduğu bilinen miyelosüpresyon (nötropeni ve trombositopeni) gözlemlenmiştir. Eşzamanlı ve adjuvan tedavi fazları için laboratuvar anormallikleri ve advers olaylar kombine edildiğinde, nötropenik olaylar dahil evre 3 veya evre 4 nötrofil anormallikleri hastaların %8'inde gözlenmiştir. Trombositopenik olaylar dahil evre 3 veya evre 4 trombosit anormallikleri TEMODAL alan hastaların % 14'ünde gözlenmiştir.

Rekürren veya progresif glioması veya malign melanomu olan erişkin hastalar :

Klinik çalışmalarda en sık görülen istenmeyen etki gastrointestinal bozukluklar olup özel olarak bulantı (% 43) ve kusmadır (% 36). Bu etkiler genellikle evre 1 veya 2 düzeyinde hafif veya orta şiddette olup (24 saatte 0-5 kusma episodü) ya kendini sınırlayan ya da standart antiemetik tedavi ile kolayca denetlenebilen etkilerdir. Şiddetli bulantı ve kusma insidansı % 4 tür.

Tablo 5'te Rekürren ya da progresif malign glioması olan hastalarda tedaviyle ortaya çıkan advers olaylar verilmiştir.

Tablo 5. Rekürren ya da progresif malign glioması olan hastalarda advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Seyrek	PCP de dahil olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlar
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	
Çok yaygın:	Nötropeni ya da lenfopeni (3-4. derece) Trombositopeni (3-4. derece)
Yaygın olmayan:	Pansitopeni, anemi (3-4. derece), lökopeni
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	
Çok yaygın:	Anoreksi
Yaygın:	Kilo kaybı
Sinir sistemi bozuklukları	
Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Somnolans, baş dönmesi, parestezi
Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar	
Yaygın:	Dispne
Gastrointestinal bozukluklar	
Çok yaygın:	Kusma, mide bulantısı, kabızlık
Yaygın:	İshal, abdominal ağrı, dispepsi
Deri ve subkutan doku bozuklukları	
Yaygın:	Deri döküntüsü, prurit, alopesi
Çok seyrek:	Eritem multiform, eritroderm, ürtiker, eksantem
Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki durumlar	
Çok yaygın:	Yorgunluk
Yaygın:	Ateş, asteni, titremeler, halsizlik, ağrı, tat duyusunda anormallik
Çok seyrek:	Anafilaksi de dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlar, anjiyödem.

Laboratuvar sonuçları:

Evre 3 veya 4 trombositopeni ve nötropeni, sırasıyla glioma hastalarında %19 ve %17 oranında ve metastatik melanom hastalarında %20 ve %22 oranında bildirilmiştir. Bu durum sırasıyla glioma hastalarının %8 ve %4'ünde ve melanom hastalarının %3 ve %1.3'ünde TEMODAL tedavisinin kesilmesini ve/veya hospitalizasyonu gerektirmiştir. Miyelosupresyon tahmin edilebilir olup (genellikle ilk birkaç kürde, en derin noktası 21 ve 28. günler arasında görülmüş), düzelme hızlı ve genellikle 1-2 hafta içinde olmuştur. Kümülatif miyelosupresyona ilişkin kanıtlar gözlenmemiştir. Pansitopeni, lökopeni ve anemi de bildirilmiştir. Lenfopeni de oldukça sık bildirilmiştir.

Cinsiyet:

Bir klinik çalışmanın popülasyon farmakokinetik analizinde 101 kadın ve 169 erkek denekteki en düşük mutlak nötrofil sayısı ve 110 kadın ve 174 erkek denekteki en düşük mutlak trombosit sayısı kaydedilmiştir. Grad 4 nötropeni, (ANC < 500 hücre/ μ L), tedavinin 1. küründe kadınlarda % 12, erkeklerde %5, trombositopeni (< 20,000 hücre/ μ L) kadınlarda %9 erkeklerde %3 olarak saptanmıştır. 400 reküran gliomalı deneği içeren veri setinde, tedavinin ilk küründe grad 4 nötropeni kadınların % 8, erkeklerin %4'ünde gelişirken, grad 4 trombositopeni kadınların %8, erkeklerin ise %3'ünde gelişmiştir. Yeni glioblastoma multiforme tanısı konmuş 288 deneğin tedavisinin ilk küründe grad 4 nötropeni, kadınların % 3'ünde görülürken erkeklerde bu oran %0'dır. Grad 4 trombositopeni ise kadınların % 1'inde görülürken erkeklerde bu oran %0'dır.

Pazarlama Sonrası Deneyim:

- Antineoplastik ajanlar ve özellikle alkilleyici ajanlar, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve lösemi dahil sekonder malignitelerin olası riskleri ile ilişkilendirilmiştir.
- TEMODAL içeren rejimlerle tedavi edilen hastalarda çok seyrek olarak miyelodisplastik sendrom (MDS) olguları ve miyeloid lösemi dahil sekonder maligniteler bildirilmiştir.
- Çok seyrek de olsa, aplastik anemi ile sonuçlanabilecek uzamış pansitopeni bildirilmiştir.
- Çok seyrek olarak toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu vakaları bildirilmiştir.
- Çok nadir olarak, intersitisyel pnömoni/pnömoni vakaları rapor edilmiştir.
- Eritema multiforme ve anafilaksi dahil alerjik reaksiyonlar çok seyrek olarak gözlenmiştir.
- Seyrek olarak Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP) gibi fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir.
- Karaciğer enzimlerinde yükselmeyi içeren hepatoksisite, hiperbilirubinemi, kolestaz ve hepatit vakaları bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

500, 750, 1000 ve 1250 mg/m²'lik (kür başına 5 gün üzerinden total doz) dozlar klinik olarak incelenmiştir. Doz kısıtlayıcı toksisite hematolojik toksisitedir ve birçok dozda bildirilmiştir, fakat yüksek dozlarda daha şiddetli bir şekilde ortaya çıkabilir. Bir hastada 5 gün boyunca günde 2000 mg'lık doz aşımı yaşanmıştır. Bildirilen yan etkiler; pansitopeni, pireksi, çoklu organ yetmezliği ve ölümdür. 5 günden fazla (64 güne kadar) tedavi gören bazı hastalarda enfeksiyon ile birlikte ya da enfeksiyonsuz, bazı vakalarda şiddetli ve uzun süren ve ölüm ile sonuçlanan kemik iliği supresyonu bildirilmiştir. Doz aşımı durumunda hematolojik inceleme gerekmektedir. Gerektiği takdirde destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer alkilleyici ajanlar,
ATC kodu: L01A X03

Temozolomid, antitümör aktiviteye sahip bir imidazotetrazin alkilleyici ajandır. Fizyolojik pH'da hızlı bir kimyasal dönüşüm göstererek aktif bileşen olan monometil triazenoimidazol karboksamidi (MTIK) dönüşür. MTIK'nin sitotoksitesinin, primer olarak guaninin O⁶ pozisyonunun alkilasyonundan ve ilaveten N⁷ pozisyonunda alkilasyondan ileri geldiği düşünülmektedir. Bunu takiben gelişen sitotoksik lezyonların, metil ekinin anormal onarımı ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Pediyatrik hastalar:

Oral TEMODAL, 28 günde bir 5 gün boyunca günlük olarak uygulanmış bir rejim içinde rekürren beyin sapı glioması ya da rekürren yüksek evreli astrositomu olan pediyatrik hastalarda (3-18 yaş) incelenmiştir. TEMODAL'e tolerans erişkinlerdekine benzerdir.

5.2 Farmakokinetik özellikler Genel Özellikler

TEMODAL fizyolojik pH'de büyük oranda aktif tür olan 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboksamidi (MTIC) kendiliğinden hidrolize olur. MTIC, pürin ve nükleik asit biyosentezinde bilinen bir ara bileşik olan 5-amino-imidazol-4-karboksamidi (AIC) ve aktif alkilleyici tür olduğuna inanılan metilhidrazine kendiliğinden hidrolize olur. MTIC sitotoksitesinin, büyük oranda guaninin O⁶ ve N⁷ pozisyonlarında olmak üzere DNA alkillenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. TEMODAL EAA'sına kıyasla MTIC ve AIC'ye maruziyet sırasıyla ~%2.4 ve %23'tür. *İn vivoda* MTIC'nin t_{1/2}'si TEMODAL'inkine (1.8 saat) benzerdir.

Emilim:

Preklinik veriler ve insanlarda yapılan PET çalışmaları, temozolomidin kan beyin bariyerini hızla geçtiğini ve beyin-omurilik sıvısında bulunduğunu düşündürmektedir. Beyin omurilik sıvısına penetrasyonu 1 hastada doğrulanmıştır ve temozolomidin eğri altında kalan alanına göre beyin omurilik sıvısı değeri plazmadakinin yaklaşık %30'u kadardır; bu bulgu hayvan verileriyle paraleldir. Erişkin hastalarda oral yoldan uygulandıktan sonra temozolomid hızla emilmekte ve dozdan sonra 20 dakika gibi kısa bir sürede doruk konsantrasyona erişmektedir (ortalama süre 0.5 ile 1.5 saat).

Dağılım:

Plazma klerensi, dağılım hacmi ve yarı-ömür dozdan bağımsızdır. Temozolomid proteine düşük oranda bağlanır (% 10-% 20) ve proteine yüksek oranda bağlanan ajanlarla etkileşmesi beklenmez.

Biyotransformasyon:

Temozolomidin popülasyon bazlı farmakokinetik analizi sonucunda plazma temozolomid klerensinin yaş, böbrek fonksiyonu, veya tütün kullanımından bağımsız olduğu bulunmuştur. Diğer bir farmakokinetik çalışmada hafif ilâ orta dereceli hepatic

disfonksiyonu bulunan hastaların, normal hepatik fonksiyonu olan hastalar ile benzer plazma farmakokinetik profilleri olduğu gözlenmiştir. Pedyatrik hastalarda eğri altında kalan alan (EAA) daha büyüktür; ancak, maksimum tolere edilebilen doz (MTD) hem çocuklar hem de erişkinlerde kür başına 1000 mg/m² dir.

Eliminasyon:

Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 1.8 saattir. Eliminasyon esas olarak böbreklerde gerçekleşir. Oral uygulamayı takiben dozun ortalama % 5 - % 10'u 24 saat içinde idrarla değişmeden ve geriye kalanı ise 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC) veya tayin edilemeyen polar metabolitler şeklinde atılmaktadır. Plazma konsantrasyonu doza-bağımlı bir tarzda artmaktadır. ¹⁴C işaretli temozolomidin oral yoldan verilmesinden sonra ¹⁴C nin dozdan 7 gün sonra dışkıyla atılımının ortalama % 0.8 oluşur, tümüyle absorbe edildiğini göstermektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Temozolomid ile fareler, sıçanlar ve köpeklerde tek dozluk toksisite çalışmaları yürütülmüştür. Oral yolan LD₅₀ dozları sıçanlarda (ortalama 1900 mg/m²) farelere (ortalama 1000 mg/m²) göre bir miktar daha yüksektir. Köpeklerde minimum letal doz 600 mg/m² dir. Tek dozluk çalışmalarda toksisitenin klinik belirtileri ve ölüm genellikle geç ortaya çıkmaktadır. Bu durum, normalde daha hızlı çoğalarak organ fonksiyonunda genel kötüleşme ile sonuçlanan dokular üzerinde gecikmiş bir toksisiteyi yansıtmaktadır; toksisite, bir alkilleyici ajandan beklenen toksisite ile uyumludur.

Temozolomid oral uygulamayı takiben hızla emilir ve idrardan hızla elimine edilir. İnsanlarda terapötik doz düzeyindeki sistemik maruziyet, sıçan ve köpeklerle benzer düzeydedir. Tek kürlük (5-günlük doz, 23 günlük tedavisiz dönem), sıçan ve köpeklerde üç ve altı kürlük toksisite çalışmaları yürütülmüştür. Çoğul doz çalışmalarında toksisitenin primer hedefleri kemik iliği, lenforetiküler sistem, testisler ve gastrointestinal kanaldır. Temozolomid sıçan ve köpeklerde insanlara göre daha toksiktir. İnsanlarda iyi tolere edilen terapötik doz (200 mg/m²) sıçan ve köpeklerde çoğul dozları takiben minimum letal doza yakındır. Lökosit ve trombositlerin doza bağlı olarak azalmaları, gerek sıçan gerekse köpeklerde toksisitenin duyarlı birer göstergesidir. Dozun kesilmesinden sonraki aralarda hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik değişimlerin çoğunda anlamlı düzelme kanıtları gözlenmektedir. Altı kürlük sıçan çalışmasında gözlemlenen neoplazmlar meme karsinomu, deride keratokarsinom, bazal hücreli adenom ve çeşitli mezenkimal neoplazmlardır. Köpek çalışmalarında tümör veya preneoplastik değişimler gözlenmemiştir. Temozolomidin, alkilleyici ajan MTIC nin ön-ilacı olduğu dikkate alındığında, tümör yapıcı potansiyelinin olması beklenmedik bir durum değildir ve MTIC üretenler dahil başka alkilleyici ajanlarda da bu potansiyel gözlemlenmiştir. Sıçanlarda temozolomidin genel onkojenik potansiyelinin türe özgü olduğu ve diğer kemoterapötik ajanlardan anlamlı bir farkı olmadığı düşünülmektedir.

Ames/Salmonella ve İnsan Periferik Kan Lenfosit (HPBL) kromozom aberasyonu testlerinin sonuçlarında pozitif mutajenik yanıt görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Susuz laktoz
Kolloidal silikon dioksit
Sodyum nişasta glikolat
Tartarik asit
Stearik asit

Kapsül kabuğu:

Jelatin
Titanyum dioksit
Sodyum lauril sülfat
İndigotin

Siyah mürekkep içeriği:

Gomalak
Propilen glikol
Saf su
Amonyum hidroksit
Potasyum hidroksit
Siyah demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanamaz.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü: 24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

5 kapsül içeren, çocukların açamayacağı propilen kapağı olan, Tip I amber cam şişeler.

6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kapsüller açılmamalıdır. Kapsülün tahrip olması halinde, cilt ya da muköz membranların kapsülün toz içeriği ile temasından kaçınılmalıdır. Temas olduğu takdirde bölge su ve sabunla hemen yıkanmalıdır.

Herhangi bir kullanılmamış ürün ya da atık materyal, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır. Tercihen kilitli bir dolapta saklanmalıdır; kazara ve fazla yutulmaları, ölümcül durumlara sebebiyet verebilir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri
No:127 B Blok Kat:8
Esentepe 34394 İSTANBUL

Tel: (0212) 336 10 00
Fax: (0212) 215 27 33

8. RUHSAT NUMARASI:
134/84

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2012
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ