Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/101/temomid-5-mg-5-kapsul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L01AX03

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TEMOMİD 5 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Temozolomid 5 mg

Yardımcı madde:
Laktoz anhidr 68,19 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Sert kapsül
Sert kapsüller opak beyaz gövdeli ve opak fıstık yeşili kapaklı olup, açık pembe renkli toz içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonu

TEMOMİD kapsül, glioblastoma multiforme tedavisinde birinci basamakta radyoterapi ile birlikte ve sonrasında endikedir.

TEMOMİD kapsül, nitrozüre ve prokarbazin içeren tedavi rejimleri sonrası veya daha önce TEMOMİD kullanmamış hastalarda nükseden veya progresyon gösteren glioblastoma multiforme ve anaplastik astrositomada endikedir.

TEMOMİD kapsül, aynı zamanda metastatik malign melanomlu hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TEMOMİD sadece beyin tümörleri konusunda uzman doktorlar tarafından reçetelendirildiği zaman kullanılmalıdır.

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli erişkin hastalar:

Eşzamanlı faz
TEMOMİD, radyoterapi (30 fraksiyonda verilen 60 Gy) ile eşzamanlı olarak, 42 gün süreyle günde 75 mg/m^2 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, TEMOMİD ile eş zamanlı dönem 42 günden 49 güne kadar sürdürülebilir: mutlak nötrofil sayısı $\geq$ 1.5 x 10^9 /l; trombosit sayısı $\geq$ 100 x 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 TEMOMİD dozuna, **Tablo 1**'de belirtilen hematolojik ve hematolojik olmayan toksisite kriterlerine göre ara verilmeli veya doz kesilmelidir.

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

Toksisite	**TMZ Dozuna 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 (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 = TEMOMİD; CTC = Ortak Toksisite Kriterleri.

Adjuvan faz

TEMOMİD + Radyoterapi fazı tamamlandıktan 4 hafta sonra, TEMOMİD adjuvan tedavi olarak 6 kür daha uygulanır. 1. kürdeki doz (adjuvan) 5 gün süreyle günde bir defa 150 mg/m^2 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/m^2 'ye yükseltilir. 2. kürde doz yükseltilmemişse sonraki kürlerde doz yükseltilmemelidir. Toksisite oluşmazsa, sonraki her kürün ilk 5 günü için günlük doz 200 mg/m^2 olarak kalır. Adjuvan faz sırasındaki doz azaltmaları **Tablo 2 ve 3**'e göre uygulanmalıdır.

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

Tablo 2 Adjuvan Tedavi için TEMOMİD 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 TEMOMİD Dozunun Azaltılması ve Kesilmesi

Toksisite	TMZ 1 Doz Düzeyi	TMZ Kesilir
Mutlak Nötrofil Sayısı	$<1.0 \times 10^9/L$	b
Trombosit Sayısı	$<50 \times 10^9/L$	b
CTC Hematolojik Olmayan Toksisite (alopesi, bulantı, kusma dışında)	CTC Evre 3	CTC Evre 4[b]

a: TMZ doz düzeyleri Tablo 3'te sıralanmıştır.

b: Dozun <100 mg/m^2 'ye düşürülmesi gerekirse veya dozun azaltılmasında sonra aynı evre 3 hematolojik olmayan toksisite (alopesi, bulantı, kusma dışında) oluşursa TMZ kesilmelidir.

TMZ = TEMOMİD; CTC = Ortak Toksisite Kriterleri.

Rekürran veya progresif glioması veya malign melanomu olan erişkin hastalar: Önceden kemoterapi uygulanmamış hastalarda TEMOMİD oral yoldan 28 günde bir tekrarlanan sikluslar halinde, 5 gün süreyle günde bir defa 200 mg/m^2 dozunda verilir. Önceden kemoterapi uygulanmış hastalarda başlangıç dozu günde bir defa 150 mg/m^2 olup ikinci kürde bu doz günde 200 mg/m^2 'ye yükseltilir. Sonraki kürün birinci gününde mutlak nötrofil sayısının (MNS) 1.5 x 10^9/l'ye eşit veya bundan büyük olması ve trombosit sayısının 100 x 10^9/l'ye eşit veya bundan büyük olması gerekir. TEMOMİD için toksisitiye bağlı doz değişikliklerinin, en düşük mutlak nötrofil ve platelet sayılarına göre yapılması gerekmektedir.

Rekürran veya progresif glioması olan pediyatrik hastalar: Üç yaş ve daha büyük hastalarda TEMOMİD oral yoldan 28 günde bir tekrarlanan kürlerde, 5 gün süreyle 200 mg/m^2 dozunda verilir. Önceden kemoterapi uygulanmış pediyatrik hastalarda başlangıç dozu 5 gün süreyle günde bir defa 150 mg/m^2 olmalı ve hematolojik toksisite yoksa doz bir sonraki kürde 5 gün süreyle günde bir defa 200 mg/m^2'ye yükseltilmelidir. Rekürran veya progresif malign glioma veya malign melanomda doz değişiklikleri için laboratuar parametreleri: İlacın dozunu ayarlamadan önce, aşağıdaki laboratuar parametrelerinin mevcut olması gerekir: Mutlak nötrofil sayısı (MNS) > 1.5 x 10^9/L ve trombosit ≥ 100 x 10^9/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 10^9/L ve trombosit sayısı 100 x 10^9/L ' nin üzerine çıkana dek haftada bir tekrarlanmalıdır. Eğer herhangi bir tedavi kürü sırasında mutlak nötrofil sayısı < 1.0 x 10^9/L veya trombosit sayısı < 50 x 10^9/L altına düşerse, takip eden kürde doz düzeyi bir basamak (50 mg/m^2) azaltılmalıdır. Doz düzey basamakları, 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 ve 200 mg/m^2'dir. Önerilen en düşük doz 100 mg/m^2'dir.

Yaşlı hastalar: Farmakokinetik analizlere göre temozolomid klerensi yaştan etkilenmemesine rağmen, yaşlı hastalara TEMOMİD uygulanırken dikkatli

olunmalıdır. 70 yaş üstündeki hastalarda genç hastalara göre nötropeni ve trombositopeni riski daha fazladır.

TEMOMİD yemekten en az bir saat önce,aç karnına verilmelidir. Uygulamadan önce veya sonra antiemetik tedavisi uygulanabilir. TEMOMİD verilmesini takiben kusma olursa, aynı gün içinde ikinci bir doz verilmemelidir.

TEMOMİD tedavisi hastalığın ilerlemesine kadar maksimum 2 yıl sürdürülebilir.

TEMOMİD kapsül açılmamalı veya çiğnenmemeli, bir bardak suyla tek parça halinde yutulmalıdır.

Uygulama şekli

- TEMOMİD 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 tadirde bölge iyice yıkanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

TEMOMİD 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 Rekürran malign gliomalı hastalarda, TEMOMİD uygulama kararı, hasta için potansiyel fayda ve risk değerlendirmesine göre alınmalıdır.

Bir pilot çalışmada uzatılmış 42 günlük şemayla eşzamanlı TEMOMİD 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 TEMOMİD ve radyoterapi alan bütün hastalar için *Pneumocystis carinii* pnömonisi için profilaksi uygulanması gerekir.

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

Antiemetik tedavi: Bulantı ve kusma TEMOMİD tedavisiyle birlikte çok sık görülür ve bunun için aşağıda bir kılavuz verilmiştir:

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli hastalar için:
- eşzamanlı temozolomid başlangıç dozu için anti-emetik profilaksisi önerilmektedir,
- adjuvan faz sırasında anti-emetik profilaksisi kuvvetle önerilmektedir.

Rekürran veya progresif glioma hastaları: Önceki tedavi kürlerinde şiddetli (evre 3 veya 4) kusması olan hastalarda anti-emetik tedavi gerekebilir.

Rekürran veya progresif malign glioma veya malign melanomda doz modifikasyonu için laboratuvar parametreleri : Tedaviden önce aşağıdaki parametreler uygun değerlerde olmalıdır: MNS $\geq$ 1.5 x 10^9/l ve trombosit sayısı $\geq$ 100 x 10^9/l. İlk dozdan 21 gün sonra (22. günde) veya o günden sonraki 48 saat içinde tam kan sayımı yapılmalı ve MNS 1.5 x 10^9/l nin üzerine ve trombosit sayısı 100 x 10^9/l'nin üzerine çıkıncaya kadar haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır. Herhangi bir kürde MNS 1.0 x 10^9/l'nin altına veya trombosit sayısı 50 x 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 ve 200 mg/m^2 dir. Önerilen en düşük doz 100 mg/m^2 dir.

Tüm hastalar:

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 (ağır)) veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda TEMOMİD uygulanmasına ilişkin veriler mevcut değildir. Temozolomidin farmakokinetik özelliklerine dayanarak ağır karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz azaltımına gerek duyulmamaktadır. Ancak, TEMOMİD bu hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik kullanım
Pediyatrik hastalarda güvenliliği tam olarak belirlenmemiştir.

Gliomu olan 3 yaşın altındaki çocuklarda TEMOMİD kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur. 3 yaş üzerindeki çocuklarda deneyim sınırlıdır. On sekiz yaşın altındaki malign melanom hastalarında kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur.

Yaşlı hastalarda kullanım
Yaşlı hastalarda (70 yaşından büyükler) genç hastalara göre nötropeni ve trombositopeni riskinin arttığı düşünülmektedir. Bu yüzden, yaşlı hastalarda TEMOMİD kullanımında dikkatli olunmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

TEMOMİD, ranitidinle birlikte kullanıldığında temozolomidin absorpsiyonunu etkileyecek ölçüde klinik olarak anlamlı değişimler görülmemektedir. TEMOMİD yemekle birlikte kullanıldığında C_{max}'da %33'lük azalma ve AUC'da %9'luk azalma görülmüştür. C_{max}'ın klinik anlamlılığı bertaraf edilemeyeceğinden, TEMOMİD yemekle birlikte kullanılmamalıdır.

Deksametazon, proklorperazin, fenitoin, karbamazepin, ondansetron, H_2 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.

TEMOMİD 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'dir.

TEMOMİD normal olarak, hamile kadınlara verilmemelidir. Hamilelikte kullanılması zorunluysa hasta fetusla ilgili potansiyel riskler konusunda bilgilendirilmelidir. Üreme potansiyeli olan kadınlarda TEMOMİD kullanımı sırasında ve TEMOMİD tedavisinin bitiminden sonraki 6 ayda gebelikten kaçınılması tavsiye edilmelidir. TEMOMİD'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden TEMOMİD emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. İlacın kullanılması gerekiyorsa emzirmeyi kesmelidir.

Erkek hastalar

TEMOMİD 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.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TEMOMİD ile tedavi edilen hastalarda, bitkinlik ve somnolans nedeniyle araç ve makine kullanımı yetisi 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.

Tablo 4: TEMOMİD (TMZ) ve radyoterapi : Eşzamanlı ve adjuvan tedavi sırasında tedaviyle ortaya çıkan olaylar ÇokYaygın (> 1/10); Yaygın (> 1/100, < 1/10); Yaygın olmayan (> 1/1,000, < 1/100) CIOMS III		
Vücut Sistemi	**TMZ + eş zamanlı radyoterapi** n= 288*	**TMZ adjuvan tedavi** n=224
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar		
Yaygın:		Kandidiyazis oral, enfeksiyon
Yaygın olmayan:	Kandidiyaz oral, herpes simplex, enfeksiyon, farenjit, yara enfeksiyonu	Herpes simplex, herpes zoster, influenza–benzeri
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları		
Yaygın:	Lökopeni, lenfopeni, nötropeni, trombositopeni	Anemi, febril nötropeni, lökopeni, trombositopeni
Yaygın olmayan:	Anemi, febril nötropeni	Lenfopeni, peteşi
Endokrin bozukluklar		
Yaygın olmayan:	Cushingoid	Cushingoid
Metabolizma ve beslenme bozuklukları		
Çok Yaygın:	Anoreksi	Anoreksi
Yaygın:	Hiperglisemi, kilo verme	Kilo verme
Yaygın olmayan:	Hipokalemi, alkali fosfataz artışı, kilo artışı	Hiperglisemi, kilo artışı
Psikiyatrik bozukluklar		
Yaygın:	Anksiyete, emosyonel labilite, uykusuzluk	Anksiyete, depresyon, emosyonel labilite, uykusuzluk
Yaygın olmayan:	Ajitasyon, apati, davranış bozukluğu, depresyon, halüsinasyon	Halüsinasyon, amnezi

Sinir sistemi bozuklukları		
ÇokYaygın:	Başağrısı	Başağrısı, konvülsiyonlar
Yaygın:	Başdönmesi, afazi, denge bozukluğu, konsantrasyon bozukluğu, konfüzyon, bilinç halinde azalma, konvülsiyonlar, hafıza bozukluğu, nöropati, parestezi, somnolans, konuşma bozukluğu, tremor	Başdönmesi, afazi, denge bozukluğu, konsantrasyon bozukluğu, konfüzyon, disfazi, hemiparezi, hafıza bozukluğu, nörolojik bozukluk (NOS), nöropati, periferik nöropati, parestezi, somnolans, konuşma bozukluğu, tremor
Yaygın olmayan:	Ataksi, bilişsel bozukluk, disfazi, ekstrapiramidal bozukluk, yürüyüş anormalliği, hemiparezi, hiperestezi, hipoestezi, nörolojik bozukluk (NOS), periferik nöropati, status epilepticus	Ataksi, koordinasyon anormalliği, yürüyüş anormalliği, hemipleji, hiperestezi, duysal bozukluk
Göz bozuklukları		
Yaygın:	Bulanık görme	Bulanık görme, diplopi, görme alanı defekti
Yaygın olmayan:	Göz ağrısı, hemianopi , görme bozukluğu, görme keskinliğinde azalma, görme alanı defekti	Göz ağrısı, göz kuruluğu, görme alanı azalması
Kulak ve labirent bozuklukları		
Yaygın:	İşitme azalması	İşitme azalması, tinnitus
Yaygın olmayan:	Kulak ağrısı, hiperakuzi, tinnitus, otitis media	Sağırlık, kulak ağrısı, vertigo
Kardiyak bozukluklar		
Yaygın olmayan:	Çarpıntı	
Vasküler bozukluklar		
Yaygın:	Ödem, bacak ödemi, hemoraji	Bacak ödemi, hemoraji, derin ven trombozu
Yaygın olmayan:	Hipertansiyon, serebral hemoraji	Ödem, periferik ödem, pulmoner embolizm
Respiratuar, torasik ve mediastinal bozukluklar		
Yaygın:	Öksürük, dispne	Öksürük, dispne
Yaygın olmayan:	Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazal konjesyon	Pnömoni, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit

Gastrointestinal bozukluklar		
Çok Yaygın:	Konstipasyon, bulantı, kusma	Konstipasyon, bulantı, kusma
Yaygın:	Abdominal ağrı, diyare, dispepsi, disfaji, stomatit	Diyare, dispepsi, disfaji, ağız kuruluğu, stomatit
Yaygın olmayan:		Abdominal distansiyon, fekal inkontinans, gastrointestinal bozukluk (NOS), gastroenterit, hemoroid
Deri ve subkutan doku bozuklukları		
Çok Yaygın:	Alopesi, döküntü	Alopesi, döküntü
Yaygın:	Dermatit, deri kuruluğu, eritem, pruritus	Deri kuruluğu, pruritus
Yaygın olmayan:	Fotosensitivite reaksiyonu, anormal pigmentasyon, deri soyulması	Eritem, anormal pigmentasyon, terlemede artış
Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları		
Yaygın:	Artralji, kas güçsüzlüğü	Artralji, kas iskelet ağrısı, miyalji, kas güçsüzlüğü
Yaygın olmayan:	Sırt ağrısı, kas iskelet ağrısı, miyalji, miyopati	Sırt ağrısı, miyopati
Renal ve üriner bozukluklar		
Yaygın:	Sık idrara gitme, üriner inkontinans	Üriner inkontinans
Yaygın olmayan:		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,	Ateş, ağrı, alerjik reaksiyon,

	yüz ödemi, tat duyusu bozukluğu	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, TEMOMİD ve radyoterapi tedavisi almıştır.

Laboratuvar sonuçları: TEMOMİD dahil çoğu sitotiksik 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 TEMOMİD alan hastaların %14'ünde gözlenmiştir.

Rekürran 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 episodu) ya kendini sınırlayan ya da standart antiemetik tedavi ile kolayca denetlenebilen etkilerdir. Şiddetli bulantı ve kusma insidansı % 4 tür.

Sık bildirilen diğer yan etkiler yorgunluk hissi (% 22), konstipasyon (% 17) ve başağrısıdır (% 14). Anoreksi (% 11), diyare (% 8), döküntü, ateş, asteni ve somnolans da (her biri % 6) bildirilmiştir. Daha az sıklıkta görülen (% 2 ile % 5 arasında) yan etkiler azalan sıklık sırasına göre abdominal ağrı, ağrı, başdönmesi, kilo verme, bitkinlik, dispne, alopesi, rigor, pruritus, dispepsi, tad bozuklukları, parestezi ve peteşidir.

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 TEMOMİD 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.
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. Evre 4 nötropeni, (ANC < 500 hücre/µL), tedavinin 1. küründe kadınlarda % 12, erkeklerde %5, trombositopeni (< 20,000 hücre/µL) kadınlarda %9 erkeklerde %3 olarak saptanmıştır. 400 rekürran gliomalı deneği içeren veri setinde, tedavinin ilk küründe evre 4 nötropeni kadınların %8, erkeklerin %4'ünde gelişirken, evre 4 trombositopeni kadınların %8, erkeklerin ise %3'ünde gelişmiştir. Yeni glioblastoma multiforme tanısı konmuş 288 deneğin tedavisinin ilk küründe evre 4 nötropeni, kadınların % 3'ünde görülürken erkeklerde bu oran %0'dır. Evre 4 trombositopeni ise kadınların % 1'inde görülürken erkeklerde bu oran %0 'dır.

Temozolomidin pazarlanmasından sonra;

- Eritema multiforme ve anaflaksi dahil alerjik reaksiyonlar çok nadir olarak gözlenmiştir.
- Nadir olarak Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP) gibi fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir.
- Çok nadir olarak, intersitisyel pnömoni/pnömoni vakaları rapor edilmiştir.
- Temozolomid içeren rejimlerle tedavi edilen hastalarda çok nadir olarak miyelodisplastik sendrom (MDS) olguları ve miyeloid lösemi dahil sekonder maligniteler bildirilmiştir.
- Çok nadiren de olsa, aplastik anemi ile sonuçlanabilecek uzamış pansitopeni bildirilmiştir.

BEKLENMEYEN BİR YAN ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

4.9. Doz Aşımı ve tedavisi

500, 750, 1000 ve 1250 mg/m^2'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, ateş, 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: L01AX03
Temozolomid, antitümör aktiviteye sahip bir imidazotetrazin alkilleyici ajandır. Fizyolojik pH'da hızlı bir kimyasal dönüşüm göstererek aktif bileşen olan monometil triazenoimidazol karboksamide (MTIK) dönüşür. MTIK'nin sitotoksisitesinin, primer olarak guaninin O^6 pozisyonunun alkilasyonundan ve ilaveten N^7 pozisyonunda alkilasyondan ileri geldiği düşünülmektedir. Bunu takiben gelişen sitotoksik lezyonların, metil ekinin anormal onarımı ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

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 yoğunluklara erişmektedir (ortalama süre 0.5 ile 1.5 saat). Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 1.8 saattir. Plazma yoğunlukları doza-bağımlı bir tarzda artmaktadır. Plazma klerensi, dağılım hacmi ve yarı-ömür dozdan bağımsızdır. Temozolomid proteine düşük oranda bağlanır (%10 - % 20) ve proteine yüksek oranda bağlanan ajanlarla etkileşmesi beklenmez. ^{14}C işaretli temozolomidin oral yoldan verilmesinden sonra ^{14}C nin dozdan 7 gün sonra dışkıyla atılımının ortalama % 0.8 oluşu, tümüyle absorbe edildiğini göstermektedir. 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.

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 hepatik disfonksiyonu bulunan hastaların, normal hepatik fonksiyonu olan hastalar ile benzer plazma farmakokinetik profilleri olduğu gözlenmiştir.
Pediyatrik hastalarda eğri altında kalan alan (AUC) daha büyüktür; ancak, maksimum tolere edilebilen doz (MTD) hem çocuklar hem de erişkinlerde kür başına 1000 mg/m^2 dir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Temozolomid ile fareler, sıçanlar ve köpeklerde tek dozluk toksisite çalışmaları yürütülmüştür. Oral yolan LD_{50} dozları sıçanlarda (ortalama 1900 mg/m^2) farelere (ortalama 1000 mg/m^2) göre bir miktar daha yüksektir. Köpeklerde minimum letal doz 600 mg/m^2 dir. Tek dozluk çalışmalarda toksisitenin klinik belirtileri ve ölüm genellikle geç ortaya çıkmaktadır. Bu durum, normalde daha hızlı çoğalarak organ fonsiyonunda 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/m^2) 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 MTCI nin prodrogu 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 Lenfositi (HPBL) kromozom aberasyonu testlerinin sonuçlarında pozitif bir mutajenik yanıt görülmüştür

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz anhidr
Sodyum nişasta glikolat
Kolloidal anhidr silika
Kroskarmeloz sodyum
Fumarik asit
Stearik asit
Titanyum dioksit
Sunset yellow

Quinoline yellow
Patent blue V

6.2. Geçimsizlikler
Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın türü ve yapısı
Karton kutuda 5 ve 20 adet kapsül içeren amber renkli cam şişe

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Özel bir gereklilik yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Bağlarbaşı, Gazi Cad. No : 40
Üsküdar / İSTANBUL
Tel. : 0216 492 57 08
Fax : 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI
232/73

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
24.06.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ