

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Temodal Kapsül 100 mg

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her kapsül etken madde olarak; 100 mg Temozolomid içerir.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Sert kapsül

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

### 4. KLİNİK BİLGİLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonu

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

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

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

#### 4.2. Pozoloji ve kullanım şekli

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

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli erişkin hastalar:

#### *Eşzamanlı faz*

TEMODAL, radyoterapi (30 fraksiyonda verilen 60 Gy) ile eşzamanlı olarak, 42 gün süreyle günde  $75 \text{ mg/m}^2$  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, TEMODAL ile eş zamanlı dönem 42 günden 49 güne kadar sürdürülebilir: mutlak nötrofil sayısı  $\geq 1.5 \times 10^9 /\text{l}$ ; trombosit sayısı  $\geq 100 \times 10^9 /\text{l}$ ; 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

Toksosite	TMZ Dozuna Ara Verilir <sup>a</sup>	TMZ Dozu Kesilir
Mutlak Nötrofil Sayısı	$\geq 0.5$ ve $< 1.5 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Trombosit Sayısı	$\geq 10$ ve $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC Hematolojik-Olmayan Toksikite (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 Toksikite Kriterleri.

#### **Adjuvan Faz**

TEMODAL + Radyoterapi fazı tamamlandıktan 4 hafta sonra, TEMODAL adjuvan tedavi olarak 6 kür daha uygulanır. 1. kürdeki doz (adjuvan) 5 gün süreyle günde bir defa  $150 \text{ mg/m}^2$  verilmesini takiben 23 gün tedavi uygulanmamasıdır. 2. kürün başlangıcında, eğer 1. kür için CTC hematolojik-olmayan toksisite evre  $\leq 2$  (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  $200 \text{ mg/m}^2$ 'ye yükseltilir. 2. kürde doz yükseltilmemişse sonraki kürlerde doz yükseltilmemelidir. Toksikite oluşmazsa, sonraki her kürün ilk 5 günü için günlük doz  $200 \text{ mg/m}^2$  olarak kalır. Adjuvan faz sırasındaki doz azaltmaları **Tablo 2 ve 3'e** göre uygulanmalıdır.

Tedavi sırasında 22. günde tam kan sayımı yapılmalıdır (ilk 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 ( $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ )	Notlar
-1	100	Önceki toksisite için doz azaltılır
0	150	1. kürdeki doz
1	200	Toksosite yoksa 2-6. kürlerdeki doz

**Tablo 3** Adjuvan Tedavi Sırasında TEMODAL Dozunun Azaltılması ve Kesilmesi

Toksosite	TMZ 1 Doz Düzeyi Azaltılır <sup>a</sup>	TMZ Kesilir
Mutlak Nötrofil Sayısı	$<1.0 \times 10^9/L$	b
Trombosit Sayısı	$<50 \times 10^9/L$	b
CTC Hematolojik Olmayan Toksikite (alopesi, bulantı, kusma dışında)	CTC Evre 3	CTC Evre 4 <sup>b</sup>

a: TMZ doz düzeyleri Tablo 3'te sıralanmıştır.

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

TMZ = TEMODAL; CTC = Ortak Toksikite Kriterleri.

**Rekürren veya progresif glioması veya malign melanomu olan erişkin hastalar :** Önceden kemoterapi uygulanmamış hastalarda TEMODAL oral yoldan 28 günde bir tekrarlanan sikluslar halinde, 5 gün süreyle günde bir defa  $200 \text{ mg/m}^2$  dozunda verilir. Önceden kemoterapi uygulanmış hastalarda başlangıç dozu günde bir defa  $150 \text{ mg/m}^2$  olup ikinci kürde bu doz günde  $200 \text{ mg/m}^2$ 'ye yükseltilir. Sonraki kürün birinci gününde mutlak nötrofil sayısının (MNS)  $1.5 \times 10^9/l$ 'ye eşit veya bundan büyük olması ve trombosit sayısının  $100 \times 10^9/l$ '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, 5 gün süreyle  $200 \text{ mg/m}^2$  dozunda verilir. Önceden kemoterapi uygulanmış pediyatrik hastalarda başlangıç dozu 5 gün süreyle günde bir defa  $150 \text{ mg/m}^2$  olmalı ve hematolojik toksisite yoksa doz bir sonraki kürde 5 gün süreyle günde bir defa  $200 \text{ mg/m}^2$ '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)  $> 1.5 \times 10^9/L$  ve trombosit sayısı  $\geq 100 \times 10^9/L$ . 22. günde (ilk dozdan 21 gün sonra) veya bu günü takiben 48 saat içinde tam kan sayımı yapılmalıdır ve mutlak nötrofil sayısı  $1.5 \times 10^9/L$  ve trombosit sayısı  $100 \times 10^9/L$  'nin üzerine çıkana dek haftada bir tekrarlanmalıdır. Eğer herhangi bir tedavi kürü sırasında mutlak nötrofil sayısı  $< 1.0 \times 10^9/L$  veya trombosit sayısı  $< 50 \times 10^9/L$  altına düşerse, takip eden kürde doz düzeyi bir basamak ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) azaltılmalıdır. Doz düzey basamakları,  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  ve  $200 \text{ mg/m}^2$ 'dir. Önerilen en düşük doz  $100 \text{ mg/m}^2$ 'dir.

**Yaşlı hastalar:** Farmakokinetik analizlere göre temozolomid klerensi yaştan etkilenmemesine rağmen, yaşlı hastalara TEMODAL uygulanırken dikkatli olunmalıdır. 70 yaş üstündeki hastalarda genç hastalara göre nötropeni ve trombositopeni riski daha fazladır.

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

TEMODAL tedavisi hastalığın ilerlemesine kadar maksimum 2 yıl sürdürülebilir.

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

#### **Uygulama Talimatı:**

- 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.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

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

TEMODAL ağır mielosupresyonu 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.

Bir pilot çalışmada uzatılmış 42 günlük şemayla 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 *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 TEMODAL 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.

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

**Rekürren veya progresif malign glioma veya malign melanomda doz modifikasyonu için laboratuvar parametreleri :** Tedaviden önce aşağıdaki parametreler uygun değerlerde olmalıdır: MNS  $\geq 1.5 \times 10^9/l$  ve trombosit sayısı  $\geq 100 \times 10^9/l$ . İlk dozdan 21 gün sonra (22. günde) veya o günden sonraki 48 saat içinde tam 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  $50 \text{ mg/m}^2$  oranında düşürülmelidir. Doz düzeyleri  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  ve  $200 \text{ mg/m}^2$  dir. Önerilen en düşük doz  $100 \text{ mg/m}^2$  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 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 kullanım**

Pediyatrik hastalarda güvenliliği tam olarak belirlenmemiştir.

Gliomu olan 3 yaşın altındaki çocuklarda TEMODAL 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 TEMODAL kullanımında dikkatli olunmalıdır.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

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

Deksametazon, proklorperazin, fenitoin, karbamazepin, ondansetron, H<sub>2</sub> 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'dir.

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

#### **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.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

TEMODAL 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.

<p align="center"><b>Tablo 4: TEMODAL (TMZ) ve radyoterapi :</b>  <b>Eşzamanlı ve adjuvan tedavi sırasında tedaviyle ortaya çıkan olaylar</b>  Çok Yaygın (&gt; 1/10); Yaygın (&gt; 1/100, &lt; 1/10); Yaygın olmayan (&gt; 1/1,000, &lt; 1/100)  CIOMS III</p>		
<b>Vücut Sistemi</b>	<b>TMZ + eş zamanlı radyoterapi</b> n= 288*	<b>TMZ adjuvan tedavi</b> n=224
<b>Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar</b> Yaygın :  Yaygın olmayan:	  Kandidiyaz oral, herpes simplex, enfeksiyon, farenjit, yara enfeksiyonu	Kandidiyazis oral, enfeksiyon  Herpes simplex, herpes zoster, influenza-benzeri semptomlar
<b>Kan ve lenfatik sistem bozuklukları</b> Yaygın:  Yaygın olmayan:	Lökopeni, lenfopeni, nötropeni, trombositopeni  Anemi, febril nötropeni	Anemi, febril nötropeni, lökopeni, trombositopeni  Lenfopeni, peteşi
<b>Endokrin bozukluklar</b> Yaygın olmayan :	Cushingoid	Cushingoid
<b>Metabolizma ve beslenme bozuklukları</b> ÇokYaygın:  Yaygın:  Yaygın olmayan:	Anoreksi  Hiperglisemi, kilo verme  Hipokalemi, alkali fosfataz artışı, kilo artışı	Anoreksi  Kilo verme  Hiperglisemi, kilo artışı
<b>Psikiyatrik bozukluklar</b> Yaygın:  Yaygın olmayan :	Anksiyete, emosyonel labilite, uykusuzluk  Ajitasyon, apati, davranış bozukluğu, depresyon, halüsinasyon	Anksiyete, depresyon, emosyonel labilite, uykusuzluk  Halüsinasyon, amnezi
<b>Sinir sistemi bozuklukları</b> Çok Yaygın:  Yaygın:  Yaygın olmayan:	Baş ağrısı  Baş dönmesi, afazi, denge bozukluğu, konsantrasyon bozukluğu, konfüzyon, bilinç halinde azalma, konvülsiyonlar, hafıza bozukluğu, nöropati, parestezi, somnolans, konuşma bozukluğu, tremor  Ataksi, bilişsel bozukluk, disfazi, ekstrapiramidal bozukluk, yürüyüş	Baş ağrısı, konvülsiyonlar  Baş dönmesi, afazi, denge bozukluğu, konsantrasyon bozukluğu, konfüzyon, disfazi, hemiparezi, hafıza bozukluğu, nörolojik bozukluk (NOS), nöropati, periferik nöropati, parestezi, somnolans, konuşma bozukluğu, tremor  Ataksi, koordinasyon anormalliği, yürüyüş anormalliği, hemipleji,

	anormalliğı, hemiparezi, hiperestezi, hipoestezi, nörolojik bozukluk (NOS), periferik nöropati, status epilepticus	hiperestezi, duysal bozukluk
<b>Göz bozuklukları</b> 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
<b>Kulak ve labirent bozuklukları</b> Yaygın:  Yaygın olmayan:	İşitme azalması  Kulak ağrısı, hiperakuzi, tinnitus, otitis media	İşitme azalması, tinnitus  Sağırlık, kulak ağrısı, vertigo
<b>Kardiyak bozukluklar</b> Yaygın olmayan:	Çarpıntı	
<b>Vasküler bozukluklar</b> Yaygın:  Yaygın olmayan:	Ödem, bacak ödemi, hemoraji  Hipertansiyon, serebral hemoraji	Bacak ödemi, hemoraji, derin ven trombozu  Ödem, periferik ödem, pulmoner embolizm
<b>Respiratuar, torasik ve mediastinal bozukluklar</b> Yaygın:  Yaygın olmayan:	Öksürük, dispne  Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazal konjesyon	Öksürük, dispne  Pnömoni, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit
<b>Gastrointestinal bozukluklar</b>  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
<b>Deri ve subkutan doku bozuklukları</b> Çok Yaygın:  Yaygın:	Alopesi, döküntü  Dermatit, deri kuruluğu, eritem, pruritus	Alopesi, döküntü  Deri kuruluğu, pruritus



Yaygın olmayan :	Fotosensitivite reaksiyonu, anormal pigmentasyon, deri soyulması	Eritem, anormal pigmentasyon, terlemede artış
<b>Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları</b> Yaygın:	Artralji, kas güçsüzlüğü	Artralji, kas iskelet ağrısı, miyalji, kas güçsüzlüğü
Yaygın olmayan:	Sırt ağrısı, kas iskelet ağrısı, miyalji, miyopati	Sırt ağrısı, miyopati
<b>Renal ve üriner bozukluklar</b> Yaygın:	Sık idrara gitme, üriner inkontinans	Üriner inkontinans
Yaygın olmayan:		Disüri
<b>Üreme sistemi ve meme bozuklukları</b> Yaygın olmayan:	İmpotans	Amenore, meme ağrısı, menoraji, vajinal hemoraji, vajinit,
<b>Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki durumlar</b> 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
<b>Araştırma</b> 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 mielosüpresyon (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 gliomasi 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 etkilere dir. Şiddetli bulantı ve kusma insidansı % 4 tür.

Sık bildirilen diğer yan etkiler yorgunluk hissi (% 22), konstipasyon (% 17) ve baş ağrısıdır (% 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, baş dönmesi, 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 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.

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 rekürren 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.

Temodal'in pazarlanmasından sonra;

- Eritema multiforme ve anafilaksi 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.
- TEMODAL 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<sup>2</sup>'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. Gerekliği 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 sitotoksitesininin, primer olarak guaninin O<sup>6</sup> pozisyonununun alkilasyonundan ve ilaveten N<sup>7</sup> 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. <sup>14</sup>C işaretli temozolomidin oral yoldan verilmesinden sonra <sup>14</sup>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. Pediatrik hastalarda eğri altında kalan alan (AUC) daha büyüktür; ancak, maksimum tolere edilebilen doz (MTD) hem çocuklar hem de erişkinlerde kür başına 1000 mg/m<sup>2</sup> dir.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Temozolomid ile fareler, sıçanlar ve köpeklerde tek dozluk toksisite çalışmaları yürütülmüştür. Oral yolan LD<sub>50</sub> dozları sıçanlarda (ortalama 1900 mg/m<sup>2</sup>) farelere (ortalama 1000 mg/m<sup>2</sup>) göre bir miktar daha yüksektir. Köpeklerde minimum letal doz 600 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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 kesilmesinin 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 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 Lenfosit (HPBL) kromozom aberasyonu testlerinin sonuçlarında pozitif bir mutajenik yanıt görülmüştür .

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Temodal 100 mg : 175.7 mg Anhidr laktoz, 0.3 mg kolloidal silikon dioksit, 15.0 mg sodyum nişasta glikolat, 3.0 mg tartarik asit, 6.0 mg stearik asit.  
Kapsül kabuğu ise jelatin, titanyum dioksit, sodyum lauryl sulfat, kırmızı demir oksit (E 172) içerir ve gomalak, propilen glikol, saf su, amonyum hidrosit, potasyum hidrosit ve siyah demir oksit (E 172) içeren siyah farmasötik mürekkep ile yazılmıştır.

### **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 türü ve yapısı**

Tekdozluk paket doğrusal düşük yoğunlukta polietilen, polietilen, alüminyum ve polietilen tereftalat içerir.  
Her tek dozluk paket 1 sert kapsül içerir ve paketler sert karton kutu içerisinde yer alır.  
Her karton kutu 5 veya 20 adet tek dozluk paket içerir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Schering - Plough Tıbbi Ürünler Tic. A.Ş.  
Maya Plaza  
Yıldırım Oğuz Göker Cad.  
34335 Akatlar – İstanbul

Tel. 0 212-350 68 00

Faks. 0 212-351 29 65

## **8. RUHSAT NUMARASI : 26.02.2003 - 113/61**

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**