

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TEMODAL 100 mg Sert kapsül
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Temozolomid.....100 mg

Yardımcı maddeler:

Anhidr laktoz (sığırdan elde edilir) ...175,7 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Sert kapsüller opak beyaz gövdeli ve opak pembe 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 tümörleri konusunda uzman doktorlar tarafından reçetelendirildiği zaman kullanılmalıdır.

TEMODAL yemekten en az bir saat önce, aç karına 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 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;
- genel toksite kriterleri (CTC) hem atobik olmayan toksite $\leq$ 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 Dozuna Ara Verilir ^a	TMZ Dozu Kesilir
Mutlak Nötrofil Sayısı	$\geq 0,5$ 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 = TEMODAL; CTC = Ortak Toksisite Kriterleri.

Adjuvan Faz (monoterapi)

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 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 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	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	$< 1 \times 10^9/L$	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 2’de sıralanmıştır.

^b Doz 100 mg/m^2 ’ye düşürüldüğünde halen kabul edilemeyen toksisite gerçekleşiyorsa, veya dozun azaltılmasında sonra aynı evre 3 hematolojik olmayan toksisite (alopesi, bulantı, kusma dışında) oluşursa TMZ kesilmelidir.

TMZ = TEMODAL; CTC = Ortak Toksisite Kriterleri.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ak1USHY3ZW56M0FySHY3S3k0Q3NR

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

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.

Nükseden 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.

Nükseden 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 $\geq 100 \times 10^9/L$. 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 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.

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:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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 bozukluğu veya herhangi derece 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).

19-78 yaş arasındaki popülasyondaki farmakokinetik analizlere göre temozolomid klerens i 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.

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı,
- Dakarbazine (DTIC) karşı aşırı duyarlılığı,
- Ağır miyelosupresyonu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

TEMODAL ile tedavi edilen hastalarda ölümcül karaciğer yetmezliği dahil olmak üzere karaciğer hasarı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tedaviye başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri yapılmalı ve BUN testleri anormalse, beklenen temozolomide başlamadan önce ölüm riski artırılabilir.

günlük tedavi kürü alan hastalarda, karaciğer fonksiyon testleri bu kürün ortalarında tekrarlanmalıdır. Tüm hastalarda, her bir tedavi küründen sonra karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Anlamlı karaciğer fonksiyon anormallikleri saptanan hastalarda hekimler tedaviye devam edilmesinin risk/yarar oranını değerlendirmelidir. En son temozolomid tedavisinden birkaç hafta sonra veya daha sonra karaciğer toksisitesi meydana gelebilir.

Maligniteler

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

Antiemetik tedavi

Bulantı ve kusma TEMODAL tedavisiyle çok yaygın şekilde görülür. TEMODAL uygulanmadan önce veya uygulandıktan sonra antiemetik tedavi uygulanabilir.

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli erişkin hastalar için:

Eş zamanlı fazın başlangıç dozundan önce anti-emetik profilaksisi önerilir ve monoterapi fazında anti-emetik profilaksisi kuvvetle önerilir.

Nükseden veya progresif malign glioması olan hastalar:

Önceki tedavi kürlerinde şiddetli (evre 3 veya 4) kusma yaşayan hastalarda antiemetik tedavi gerekebilir.

Laboratuvar parametreleri

TEMODAL ile tedavi edilen hastalar uzun süren pansitopeni dahil miyelosupresyon yaşayabilir; bu durum bazı vakalarda ölümle sonuçlanan aplastik anemiye neden olabilir. Bazı vakalarda karbamazepin, fenitoin ve sülfametoksazol/trimetoprim gibi aplastik anemiyle ilişkili tıbbi ürünlere eş zamanlı maruz kalım değerlendirmeyi karmaşıktırır. Tedaviden önce aşağıdaki laboratuvar parametreleri karşılanmalıdır: 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 1 doz düzeyi azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). 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.

Pediyatrik kullanım:

3 yaşın altındaki çocuklarda TEMODAL kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur. Daha büyük yaşta çocuklarda ve ergenlerde deneyim çok sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

Yaşlı hastalarda kullanım (70 yaş üzeri):

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

Kadın hastalar

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, TEMODAL ile tedavi edilirken ve tedavinin tamamlanmasını takiben en az 6 ay boyunca hamilelikten kaçınmak için etkili doğum kontrolü kullanılmalıdır.

Erkek hastalar:

TEMODAL ile tedavi edilen erkeklerin son dozu aldıktan sonra en az 3 ay süreyle çocuk sahibi olmaları ve tedavi öncesi spermle rin dondurulması konusunda tavsiye

Laktoz:

TEMODAL her bir kapsülde 175,7 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum:

Bu tıbbi ürün, kapsül başına 1 mmol'den daha az sodyum (23 mg) içerir, yani esasen 'sodyum içermez'.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Ayrı bir faz I çalışmada, ranitidinle birlikte TEMODAL uygulaması temozolomidin emilim derecesinde ya da onun aktif metaboliti monometil triazenoimidazol karboksamidi (MTIC) maruz kalımda değişikliklere yol açmamıştır.

TEMODAL yemekle birlikte uygulandığında C_{maks} 'da % 33'lük azalma ve EAA'da % 9'luk azalma görülmüştür. C_{maks} 'daki değişimin klinik anlamlılığı bertaraf edilemeyeceğinden, TEMODAL yemekle birlikte uygulanmamalıdır.

Faz II çalışmalardaki popülasyon farmakokinetiği üzerinde yapılan bir analize dayanarak 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 fakat istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmektedir.

Temozolomidin diğer tıbbi ürünlerin metabolizması ya da eliminasyonu üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bununla beraber temozolomid karaciğerde metabolize edilmediği ve proteinlere düşük oranda bağlandığı için, diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkilemesi muhtemel değildir (bkz. Bölüm 5.2).

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

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, TEMODAL alırken ve tedavinin tamamlanmasını takiben en az 6 ay boyunca hamilelikten kaçınmak için etkili doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

TEMODAL'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. 150 mg/m² temozolomid alan fare ve tavşanlarda yapılan klinik öncesi çalışmalarda teratojenite ve/veya fetal toksisite gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). TEMODAL, gebe kadınlara verilmemelidir. Gebelikte kullanılması düşünülyorsa, hasta fetusa yönelik potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyondönemi

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

TEMODAL'ın anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden TEMODAL emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/fertilite

Sıçan ve köpeklerde erkek üreme sisteminde toksisite gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Erkek fertilesi

Temozolomidin genotoksik etkileri olabilir. Bu nedenle, temozolomid ile tedavi edilen erkekler, etkili doğum kontrol önlemleri kullanmalı, son dozu aldıktan sonra en az 3 ay süreyle çocuk sahibi olmamalıdır 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 bitkinlik ve uyku hali nedeniyle araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hafif bir etki gösterebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışma deneyimi

Klinik çalışmalarda temozolomid ile tedavi edilen hastalarda bildirilen en yaygın advers reaksiyonlar bulantı, kusma, konstipasyon, anoreksi, baş ağrısı, yorgunluk, konvülsiyonlar ve döküntüdür. Hematolojik advers reaksiyonların çoğu yaygın şekilde raporlanmıştır; derece 3-4 laboratuvar bulgularının sıklığı Tablo 4'den sonra sunulmaktadır.

Rekürren ve progresif gliomalı hastalarda bulantı (%43) ve kusma (%36) genellikle derece 1 veya 2'dir (24 saatte 0 – 5 kusma epizodu) ve kendini sınırlayan tarzdır veya standart antiemetik tedaviyle kolayca kontrol altına alınabilmektedir. Şiddetli bulantı ve kusma insidansı %4'dür.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Klinik çalışmalarda gözlenen ve temozolomidin pazarlama sonrası kullanımı sırasında bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 4'de listelenmektedir.

Bu reaksiyonlar Sistem Organ Sınıfı ve sıklığa göre sınıflanmaktadır. Sıklık gruplamaları aşağıdaki standart oranlara göre tanımlanmaktadır: 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. Her bir sıklık gruplamasında istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasıyla sunulmaktadır.

<i>Tablo 4. Temozolomid ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar</i>	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın:	Enfeksiyonlar, herpes zoster, farenjit ^a , oral kandidiyazis

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ak1USHY3ZW56M0FySHY3S3k0Q3NR

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

Yaygın olmayan:	Fırsatçı enfeksiyon (PCP dahil), sepsis [†] , herpetik meningoensefalit [†] , CMV enfeksiyonu, CMV reaktivasyonu, hepatit B virüsü [†] , herpes simpleks, enfeksiyon reaktivasyonu, yara enfeksiyonu, gastroenterit ^b
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	
Yaygın olmayan:	Miyelodisplastik sendrom (MDS), sekonder maligniteler (miyeloid lösemi dahil)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Febril nötropeni, nötropeni, trombositopeni, lenfopeni, lökopeni, anemi
Yaygın olmayan:	Uzamış pansitopeni, aplastik anemi [†] , pansitopeni, peteşi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Alerjik reaksiyon
Yaygın olmayan:	Anaflaksi
Endokrin hastalıklar	
Yaygın:	Cushingoid ^c
Yaygın olmayan:	Diabetes insipidus
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın:	Anoreksi
Yaygın:	Hiperglisemi
Yaygın olmayan:	Hipokalemi, alkalin fosfataz artışı
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın:	Ajitasyon, amnezi, depresyon, anksiyete, konfüzyon, insomni
Yaygın olmayan:	Davranış bozukluğu, emosyonel labilite, halüsinasyonlar, apati
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Konvülsiyonlar, hemiparezi, afazi/disfazi, baş ağrısı
Yaygın:	Ataksi, denge bozukluğu, bilişsel bozukluk, konsantrasyon bozukluğu, bilinç azalması, baş dönmesi, hipoestezi, hafıza bozukluğu, nörolojik bozukluk, nöropati ^d , parestezi, somnolans, konuşma bozukluğu, tat duyumunda değişiklik, tremor
Yaygın olmayan:	Status epileptikus, hemipleji, ekstrapiramidal bozukluk, parosmi, yürümede anormallik, hiperestezi, duyuusal bozukluk, anormal koordinasyon
Göz hastalıkları	
Yaygın:	Hemianopi, bulanık görme, görme bozukluğu ^e , görme alanı defekti, diplopi, göz ağrısı
Yaygın olmayan:	Görme keskinliğinde azalma, gözlerde kuruluk
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın:	Sağırılık ^f , vertigo, tinnitus, kulak ağrısı ^g
Yaygın olmayan:	İşitme bozukluğu, hiperakuzi, otitis media

Kardiyak hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Palpitasyon
Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	Hemoraji, pulmoner emboli, derin ven trombozu, hipertansiyon
Yaygın olmayan:	Serebral hemoraji, yüzde ve boyunda kızarıklık, sıcak basması
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın:	Pnömoni, dispne, sinüzit, bronşit, öksürük, üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın olmayan:	Solunum yetmezliği [†] , interstisyel pnömonit/pnömonit, pulmoner fibroz, nazal konjesyon
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Diyare, konstipasyon, bulantı, kusma
Yaygın:	Stomatit, abdominal ağrı ^h , dispepsi, disfaji
Yaygın olmayan:	Abdominal distansiyon, fekal inkontinans, gastrointestinal bozukluk, hemoroidler, ağzı kuruluğu
Hepato-bilier hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Karaciğer yetmezliği [†] , karaciğer hasarı, hepatit, kolestaz, hiperbilirubinemi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın:	Döküntü, alopesi
Yaygın:	Eritem, cilt kuruluğu, prurit
Yaygın olmayan:	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, anjiyoödem, eritema multiforme, eritroderma, deri soyulması, fotosensitivite reaksiyonu, ürtiker, ekzantem, dermatit, terleme artışı, anormal pigmentasyon
Bilinmiyor:	Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın:	Miyopati, kas güçsüzlüğü, artralji, sırt ağrısı, kas-iskelet ağrısı, miyalji
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın:	Sık idrara çıkma, üriner inkontinans
Yaygın olmayan:	Dizüri
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Vajinal hemoraji, menoraji, amenore, vajinit, meme ağrısı, impotans
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Yorgunluk
Yaygın:	Ateş, grip benzeri semptomlar, asteni, halsizlik, ağrı, ödem, periferik ödem ⁱ
Yaygın olmayan:	Durum ağırlaşmış a, rigor, yüzde ödem, dil renginde değişim, kusma, dış hastalıklar

Araştırmalar	
Yaygın:	Karaciğer enzimlerinde yükselme ^j , vücut ağırlığında azalma, vücut ağırlığında artma
Yaygın olmayan:	Gama-glutamilttransferaz artışı
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar	
Yaygın:	Radyasyona bağlı hasar ^k

^a Farenjit, nazofaringeal farenjit ve Streptokokal farenjiti içerir

^b Gastroenterit ve viral gastroenteriti içerir

^c Cushingoid ve Cushing sendromunu içerir

^d Nöropati, periferik nöropati, polinöropati, periferik duysal nöropati ve periferik motor nöropatiyi içerir

^e Görme bozukluğu ve göz hastalığını içerir

^f Sağırılık, çift taraflı sağırılık, sensorinöral sağırılık ve tek taraflı sağırılığı içerir

^g Kulak ağrısı ve kulak rahatsızlığını içerir

^h Abdominal ağrı, alt abdominal ağrı, üst abdominal ağrı ve abdominal rahatsızlığı içerir

ⁱ Periferik ödem ve periferik şişliği içerir

^j Karaciğer fonksiyon testinde artış, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı ve karaciğer enzimlerinde artışı içerir

^k Radyasyon hasarını ve radyasyona bağlı cilt hasarını içerir

[†] Ölümle sonuçlanan vakaları içerir

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli hastalar:

Laboratuvar sonuçları:

TEMODAL dahil çoğu sitotoksik ajan için doz kısıtlayıcı olduğu bilinen miyelosupresyon (nötropeni ve trombositopeni) gözlemlenmiştir. Eş zamanlı ve monoterapi 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.

Nükseden veya progresif malign gliomalı hastalar:

Laboratuvar sonuçları:

Evre 3 veya 4 trombositopeni ve nötropeni malign glioma için tedavi edilen hastaların sırasıyla % 19 ve % 17'sinde görülmüştür. Bu durum hastaların sırasıyla % 8 ve % 4'ünde Temozolomid tedavisinin kesilmesini ve/veya hospitalizasyonu gerektirmiştir. Miyelosupresyon tahmin edilebilir olup (genellikle ilk birkaç kürde, en düşük noktası 21 ve 28. günler arasında görülmüş), düzelleme hızlı ve genellikle 1-2 hafta içinde olmuştur. Kümülatif miyelosupresyona ilişkin kanıtlar gözlenmemiştir. Trombositopeni varlığı kanama riskini arttırabilir ve nötropeni veya lökopeni varlığı enfeksiyon riskini arttırabilir.

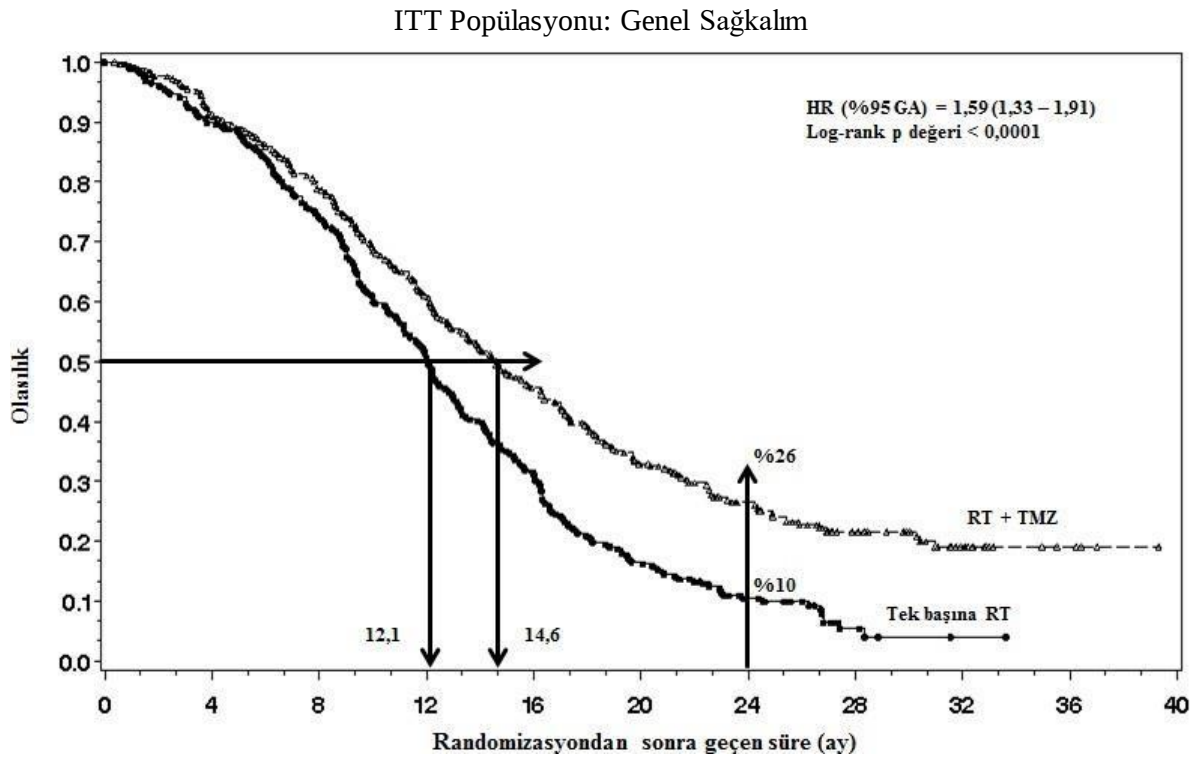
Cinsiyet:

Klinik çalışma deneyiminin popülasyon farmakokinetik analizinde 101 kadın ve 169 erkek hastadaki en düşük mutlak nötrofil sayısı ve 110 kadın ve 174 erkek hastadaki en düşük mutlak trombosit sayısı kaydedilmiştir. Evre 4 nötropeni, (MNS < 0.5 x 10⁹/l)), tedavinin 1. küründe kadınlarda % 12, erkeklerde % 5, trombositopeni (< 20 x 10⁹/l) ise kadınlarda % 9 erkeklerde % 3 olarak saptanmıştır. 400 rekürren gliomalı hastayı 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 hastayı içeren bir çalışmada tedavinin ilk küründe Evre 4 nötropeni kadınların

TEMODAL tedavisi süresince *Pneumocystis jirovecii* pnömonisine (PCP) yönelik profilaks i gerekmiştir.

Tek başına RT kolundaki 282 hastadan 161'i (% 57) ve TEMODAL + RT kolundaki 277 hastadan 62'sine (% 22) takip döneminde kurtarıcı tedavi olarak TEMODAL uygulanmıştır.

Genel sağkalım için tehlike oranı (HR) 1,59'dur (HR için % 95 güven aralığı (GA) =1,33 - 1,91) ve log-rank p değeri TEMODAL kolunun lehine < 0,0001'dir. Hesaplanan 2 yıl veya daha uzun süre hayatta kalma olasılığı (% 26'ya karşı % 10) RT + TEMODAL kolunda daha yüksektir. Yeni teşhis edilmiş glioblastoma multiformeli hastaların tedavisinde RT'ye eş zamanlı TEMODAL eklenmesi ve ardından TEMODAL monoterapisi tek başına RT'ye kıyasla genel sağkalımda (OS) istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrileri (ITT (tedavi amaçlı) popülasyon)

Çalışmanın sonuçları performans durumu kötü olan bir hasta alt grubunda (WHO PS=2, n=70) tutarlı değildir ve bu alt grupta genel sağkalım ve progresyona kadar geçen süre her iki kolda benzerdir. Ancak bu hasta grubunda kabul edilemez risklerin mevcut olmadığı anlaşılmaktadır.

Nüks eden veya ilerleyen malign glioma

Cerrahiden ve RT'den sonra ilerleyen veya nüks eden glioblastoma multiformeli hastalarda (Karnofski performans durumu [KPS] ≥ 70) klinik etkinlik verileri oral TEMODAL ile yürütülen iki klinik çalışmaya dayanmaktadır. Bunlardan biri 138 hastada (% 29'u daha önce kemoterapi almıştı) yürütülen karşılaştırmaz bir çalışma, diğeri ise toplam 225 hastada (% 67'si daha önce nitrozoüreye dayalı kemoterapi almıştı) yürütülen, TEMODAL'ın prokarbazin ile karşılaştırıldığı randomize, aktif-kontrollü bir çalışmadır. Her iki çalışmada, birincil son nokta manyetik rezonans görüntülemesi veya nörolojik kötüleşme ile tanımlanan progresyonsuz sağkalımdır (PFS). Karşılaştırmaz çalışmada 6 a yda PFS % 19, progresyonsuz medyan sağkalım süresi 21 ay ve medyan genel sağkalım 54 aydır. MR

Randomize, aktif-kontrollü çalışmada TEMODAL ile 6 ayda PFS prokarbazine göre anlamlı olarak daha fazladır (% 21'e karşı % 8 – ki-kare $p = 0,008$) ve medyan PFS sırasıyla 2,89 ay ve 1,88 aydır (log sıra $p = 0,0063$). TEMODAL ve prokarbazin için medyan sağkalım süresi sırasıyla 7,34 ay ve 5,66 aydır (log sıra $p = 0,33$). Altı ayda, TEMODAL kolunda hayatta kalan hastaların oranı (% 60) prokarbazin koluna kıyasla (% 44) anlamlı olarak daha yüksektir (ki-kare $p = 0,019$). Daha önce kemoterapi almış hastalarda yarar KPS ≥ 80 olan hastalarda gösterilmiştir.

Nörolojik durumda kötüleşmeye kadar geçen süreye ilişkin veriler ve performans durumunda kötüleşmeye kadar geçen süreye ilişkin veriler prokarbazine göre TEMODAL lehinedir (KPS'nin < 70 'e gerilemesi veya en az 30 puan azalma). Bu son noktalarda progresyona kadar geçen medyan süreler prokarbazine kıyasla TEMODAL ile 0,7 – 2,1 ay daha uzundur (log sıra $p = < 0,01 - 0,03$).

Nüks eden anaplastik astrositoma

Anaplastik astrositomalı hastaların ilk relapstaki tedavisinde oral TEMODAL'ın güvenliliğini ve etkililiğini değerlendiren çok-merkezli, ileriye dönük bir faz II çalışmada, 6 ayda PFS % 46 ve medyan PFS 5,4 aydır. Medyan genel sağkalım süresi 14,6 aydır. Merkezi gözden geçirmeyi yapan araştırmacının değerlendirmesine dayanan yanıt oranı tedavi amaçlı popülasyonda (ITT) ($n=162$) % 35'dir (13 tam yanıt ve 43 kısmi yanıt). 43 hastada stabil hastalık bildirilmiştir. ITT popülasyonunda 6 aylık olaysız sağkalım oranı % 44 ve medyan olaysız sağkalım süresi 4,6 aydır; bu rakamlar progresyonsuz sağkalım sonuçları ile benzerdir. Uygun nitelikteki histoloji popülasyonunda etkinlik sonuçları benzerdir. Radyolojik objektif yanıtı ulaşılması veya progresyonsuz durumun korunması yaşam kalitesinin korunması veya iyileşmesiyle güçlü biçimde ilişkili bulunmuştur.

Pediyatrik hastalar:

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Temozolomid fizyolojik pH'de esas olarak aktif tür olan 3-metil-(triazin-1-il)imidazol-4-karboksamida (MTİK) kendiliğinden hidrolize olur. MTİK, pürin ve nükleik asit biyosentezinde bilinen bir ara madde olan 5-amino-imidazol-4-karboksamida (AİK) ve aktif alkilleyici tür olduğuna inanılan metilhidrazine kendiliğinden hidrolize olur. MTİK sitotoksitesinin, esas olarak guaninin O⁶ ve N⁷ pozisyonlarında olmak üzere DNA alkilenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Temozolomid EAA'sına kıyasla MTİK ve AİK'ye maruz kalım sırasıyla ~% 2,4 ve % 23'tür. *In vivo* koşullarda MTİK'in $t_{1/2}$ 'si temozolomidinkine (1,8 saat) benzerdir.

Emilim:

Erişkin hastalarda oral yoldan uygulandıktan sonra temozolomid hızla emilmekte ve dozdan sonra 20 dakika gibi kısa bir sürede doruk konsantrasyona ulaşmaktadır (ortalama süre 0,5 ile 1,5 saat). ¹⁴C ile işaretlenmiş TEMODAL oral yolla uygulandıktan sonra ¹⁴C'nin dozdan sonra 7 gün boyunca feçes ile ortalamada oranı % 0,8 bulunmuştur; bu oran tam emilimi gösterir.

Temozolomid proteinlere düşük oranda bağlanır (% 10-% 20) ve proteine yüksek oranda bağlanan maddelerle etkileşmesi beklenmez.

Klinik öncesi veriler ve insanlarda yapılan PET çalışmaları, temozolomidin kan beyin bariyerini hızla geçtiğini ve beyin-omurilik sıvısında (BOS) bulunduğunu düşündürmektedir. Beyin omurilik sıvısına penetrasyonu 1 hastada doğrulanmıştır ve temozolomidin eğri altında kalan alanına göre BOS maruz kalımı plazmadakinin yaklaşık % 30'u kadardır; bu bulgu hayvan verileriyle paraleldir.

Biyotransformasyon:

Oral uygulamayı takiben dozun ortalama % 5-% 10'u 24 saat içinde idrarla değişmeden ve geriye kalanı ise temozolomid asidi, 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AİK) veya tanımlanmamış polar metabolitler şeklinde atılmaktadır. Plazma konsantrasyonları doza-bağımlı bir tarzda artmaktadır.

Eliminasyon:

Plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 1,8 saattir. ^{14}C 'nin eliminasyonu esas olarak böbreklerde gerçekleşir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Plazma konsantrasyonları doza bağlı olarak artar. Plazma klerensi, dağılım hacmi ve yarılanma ömrü dozdan bağımsızdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

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 (EAA) daha büyüktür; ancak, maksimum tolere edilebilen doz (MTD) hem çocuklar hem de erişkinlerde kür başına 1000 mg/m² dir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçanlarda ve köpeklerde tek kürlük (5 gün dozaj, 23 günlük tedavisiz dönem), üç ve altı kürlük toksisite çalışmaları yürütülmüştür. Toksisitenin primer hedefleri kemik iliği, lenforetiküler sistem, testisler ve gastrointestinal kanaldı ve daha yüksek dozlarda (test edilen sıçanların ve köpeklerin % 60-100'ünde ölümcül olmuştur) retina dejenerasyonu gözlenmiştir. Erkek üreme sistemi ve retina dejenerasyonunu içeren istenmeyen olaylar hariç, toksisitenin büyük kısmı geri dönüşlü olma bulguları sergilemiştir. Ancak retina dejenerasyonundan sorumlu tutulan dozlar ölümcül doz aralığında olduğundan ve klinik çalışmalarda benzer bir etki gözlenmediğinden, bu bulgunun klinik yönden önemli olduğu düşünülmemiştir.

Temozolomid embriyotoksik, teratojenik ve genotoksik alkileyici ajandır. Temozolomid sıçan ve köpeklerde insanlara göre daha toksiktir ve klinik doz sıçan ve köpeklerde minimum ölümcül doza yakındır. Lökositlerin ve trombositlerin doza bağlı olarak azalmaları, toksisitenin duyarlı birer göstergesidir. Altı kürüklü sıçan çalışmasında meme karsinomları, deride keratoakantoma ve bazal hücreli adenomu içeren çeşitli neoplazmlar gözlenmiş ancak köpek çalışmasında tümörler ve neoplazmlar gözlemlenmemiştir.

TEMODAL'in onkojenik etkilerine özellikle duyarlı olduğu anlaşılmaktadır ve ilk tümörler dozaja başlandıktan sonra 3 ay içinde görülmüştür. Bu latent dönem bir alkileyici ajan için bile çok kısadır.

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

100 mg Sert Kapsül

Kapsül içeriği:

Anhidr laktoz (sığırdan elde edilir)

Kolloidal silikon dioksit

Sodyum nişasta glikolat

Tartarik asit

Stearik asit (sığırdan elde edilir)

Kapsül kabuğu:

Jelatin (sığırdan elde edilir)

Titanyum dioksit

Sodyum lauril sülfat

Kırmızı demir oksit

Siyah mürekkep içeriği:

Gomalak (gomalak isimli canlıdan elde edilir)

Propilen glikol (E1520)

Saf su

Amonyum hidroksit

Potasyum hidroksit

Siyah demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanamaz.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın türü ve yapısı

1 adet tip I amber cam şişe, astara ve iç kapağa sahip iki parçalı, 28 mm-480, beyaz, polipropilen, çocuk emniyetli kapak ve absorbent pamuk içeren, sert karton kutu içerisinde yer alır.

Her şişede 5 adet kapsül içerir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ak1USHY3ZW56M0FySHY3S3k0Q3NR

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

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 ve iyice yıkanmalıdır.

Herhangi bir kullanılmamış ürün ya da atık materyal, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

Hastalara kapsülleri çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği bir yerde, tercihen kilitli bir dolapta saklamaları söylenmelidir. Kazara yutulmaları özellikle çocuklarda ölüme sebebiyet verebilir.

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları TEHLİKELİ ATIKTIR ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Fax: (0212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI:

2021/278

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.09.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ak1USHY3ZW56M0FySHY3S3k0Q3NR

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>