

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Temodal 2.5 mg/ml infüzyonluk çözelti için toz

### 2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** 100 mg temozolomid

Kullanıma hazırlandıktan sonra 1 ml infüzyonluk çözelti, 2.5 mg temozolomid içerir.

**Yardımcı madde:** 235,20 mg sodyum

“Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.”

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için toz.

Beyaz toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

TEMODAL 2.5 mg/ml, aşağıdaki hastalıkların tedavisinde endikedir:

- glioblastoma multiforme tanısı yeni konulmuş olan erişkin hastalarda, radyoterapiyle birlikte; daha sonra da monoterapi olarak.
- 3 yaşından itibaren çocuklarda, ergenlerde ve erişkin hastalarda, standart tedaviden sonra rekürren veya progresif glioblastoma multiforme veya anaplastik astrositoma gibi, malign glioma hastalarında.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Anti-emetik tedavi kullanılabilir (bkz bölüm 4.4).

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

*Yeni tanı konulan glioblastoma multiformeli erişkin hastalar*

TEMODAL 2.5 mg/ml, fokal radyoterapiyle kombinasyon şeklinde (eşzamanlı faz) ve ardından en fazla 6 siklus olarak temozolomid monoterapisi şeklinde kullanılır.

## Eşzamanlı faz

Temozolomid, radyoterapi (30 fraksiyonda verilen 60 Gy) ile eşzamanlı olarak, 42 gün süreyle oral yoldan günde 75 mg/m<sup>2</sup> dozunda verilir. Doz azaltılması yapılmaz ama temozolomid verilmesinin, her hafta yapılan hematolojik ve hematolojik olmayan toksisite kriterleri değerlendirme sonucuna göre geciktirilmesi veya durdurulması kararlaştırılabilir.

Eşzamanlı fazda temozolomid verilmesine, aşağıdaki koşulların tümü sağlanırsa, en fazla 49 gün olmak üzere 42 günden daha uzun süre devam edilebilir:

- mutlak nötrofil sayısı  $\geq 1.5 \times 10^9 /l$
- trombosit sayısı  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Ortak Toksikite Kriterleri (CTC) hematolojik olmayan toksisite  $\leq$  Evre 1 (alopesi, bulantı ve kusma dışında)

Tedavi sırasında her hafta tam kan sayımı yapılmalıdır. Eşzamanlı fazda, **Tablo 1**'de belirtilen hematolojik ve hematolojik olmayan toksisite kriterlerine göre temozolomid kullanılmasına ara verilmeli veya temozolomid tedavisi durdurulmalıdır.

**Tablo 1. Eşzamanlı temozolomid (TMZ) Tedavisi Sırasında Temozolomid Tedavisine Ara Verilmesi veya Temozolomid Tedavisinin Durdurulması**

Toksikite	TMZ Tedavisine Ara Verilir <sup>a</sup>	TMZ Tedavisi Durdurulur
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 Kriterleri (alopesi, bulantı ve kusma dışında)	<b>CTC Evre 2</b>	<b>CTC Evre 3 veya 4</b>

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).

*Kısaltmalar:* TMZ = TEMODAL; CTC = Ortak Toksikite Kriterleri.

## Monoterapi Fazı

TEMODAL + Radyoterapi fazının tamamlanmasından 4 hafta sonra TEMODAL tedavisine monoterapi olarak, en fazla 6 siklus daha devam edilir. 1. siklustaki doz (monoterapi), 5 gün boyunca günde bir defa 150 mg/m<sup>2</sup>'dir; sonraki 23 gün boyunca hiçbir tedavi uygulanmaz. 1. siklustaki CTC hematolojik-olmayan toksisite kriterleri  $\leq$  evre 2 (alopesi, bulantı ve kusma dışında), mutlak nötrofil sayısı (ANC)  $\geq 1.5 \times 10^9/l$  ve trombosit sayısı  $\geq 100 \times 10^9/l$  şeklindeyse doz, 2. siklusun başlangıcında 200 mg/m<sup>2</sup>'ye yükseltilir. Eğer doz 2. siklusta yükseltilmemişse, daha sonraki siklularda da yükseltilmemelidir. Doz yükseltilmişse, daha sonraki her siklusun ilk 5 gününde, toksisite görülmemesi koşuluyla günde 200 mg/m<sup>2</sup> olarak kalır. Monoterapi fazındaki doz azaltmaları ve tedavinin durdurulması, **Tablo 2 ve 3**'e göre gerçekleştirilmelidir.

Tedavi sırasında 22. günde (ilk TEMODAL dozundan 21 gün sonra) tam kan sayımı yapılmalıdır. TEMODAL dozunun azaltılması veya TEMODAL tedavisinin durdurulması, **Tablo 3'e** göre gerçekleştirilmelidir.

**Tablo 2. Monoterapi Sırasındaki TEMODAL doz düzeyleri**

Doz Düzeyi	Günlük Doz (mg/m <sup>2</sup> )	Notlar
-1	100	Daha önce toksisite görülmüşse, doz azaltılır
0	150	1. siklusta kullanılan doz
1	200	Toksisite yoksa; 2.-6. siklusta kullanılan doz

**Tablo 3. Monoterapi sırasında TEMODAL (TMZ) dozunun azaltılması veya TEMODAL tedavisine son verilmesi**

Toksisite	TMZ Dozu bir düzey azaltılır <sup>a</sup>	TMZ Tedavisi Durdurulur
Mutlak Nötrofil Sayısı	< 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l	<i>Bkz</i> dipnot b
Trombosit Sayısı	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<i>Bkz</i> dipnot b
CTC Hematolojik-Olmayan Toksikite Kriterleri (alopesi, bulantı ve kusma dışında)	CTC Evre 3	CTC Evre 4 <sup>b</sup>

a: TMZ doz düzeyleri için *bkz* Tablo 2.

b: TMZ tedavisi durdurulmalıdır:

- doz düzeyi -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) de, kabul edilmesi olanaksız toksisiteyle sonuçlanırsa
- dozun azaltılmasından sonra aynı Evre 3 hematolojik-olmayan toksisite (alopesi, bulantı, kusma dışında) yinelirse.

**Rekürren veya progresif malign glioma:**

**Erişkin hastalar**

Bir tedavi siklusu 28 gündür. Daha önce kemoterapi uygulanmamış hastalarda TEMODAL, oral yoldan, ilk 5 gün boyunca günde 1 defa 200 mg/m<sup>2</sup> dozunda verilir; sonraki 23 gün boyunca verilmez (toplam 28 gün). Daha önce kemoterapi uygulanmış hastalarda başlangıç dozu, 5 gün boyunca günde bir defa 150 mg/m<sup>2</sup>'dir ve herhangi bir hematolojik toksisite görülmezse, ikinci siklusta beş gün boyunca günde bir defa 200 mg/m<sup>2</sup>'ye yükseltilir (*bkz* bölüm 4.4).

### **Uygulama şekli:**

TEMODAL 2.5 mg/ml enjeksiyonluk çözelti için toz, **yalnızca intravenöz infüzyonla** verilmelidir. İntratekal, intramusküler veya subkütan gibi diğer uygulama yolları kullanılarak verilmemelidir.

Uygun temozolomid dozu, bir infüzyon pompasıyla intravenöz infüzyon şeklinde ve 90 dakikada verilmelidir.

Benzer diğer kemoterapötik ilaçlarda olduğu gibi, temozolomidin damar dışına çıkmaması için ihtiyatlı olunması önerilir. TEMODAL 2.5 mg/ml infüzyonluk çözelti dozu verilen hastalardaki enjeksiyon yerinde, çok büyük bir bölümü hafif ve kısa süreli olan lokal advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Klinik-öncesi çalışmalar, kalıcı doku hasarı göstermemiştir (bkz bölüm 4.8 ve 5.3).

TEMODAL, sert kapsül formülasyonu olarak da (oral kullanım) mevcuttur. İntravenöz infüzyonla 90 dakikada verilen TEMODAL 2.5 mg/ml infüzyonluk toz, sert kapsül formülasyonu ile biyo-eşdeğerdir (bkz bölüm 5.2).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Karaciğer veya böbrek yetmezliği:**

Hafif-orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalardaki temozolomid farmakokinetiği, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalardakine benzer. TEMODAL'ın şiddetli (Child Sınıf III) karaciğer yetmezliği veya böbrek yetmezliği olan hastalara verilmesiyle ilgili hiçbir veri yoktur. Temozolomidin farmakokinetik özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, şiddetli karaciğer veya herhangi bir derece böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmasına ihtiyaç duyulması, neredeyse olanaksızdır. Ancak TEMODAL ,bu hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

TEMODAL, 3 yaşında veya daha büyük çocuklarda yalnızca; yineleyen veya progresyon gösteren habis glioma tedavisinde kullanılmalıdır.1 tedavi kürü, 28 gündür. TEMODAL'ın 3 yaşında küçük çocuklarda kullanılmasıyla ilişkili herhangi bir klinik tecrübe mevcut değildir; daha büyük çocuklardaki klinik tecrübeler ise ileri derecede sınırlıdır (bkz bölüm 4.4 ve 5.1).

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşları 19-78 arasında değişen hastalardaki bir popülasyon farmakokinetiği analizinin sonuçları hastanın yaşının, temozolomid klerensini etkilemediğini göstermektedir. Ancak yaşlı (> 70 yaşında olan) hastalardaki nötropeni ve trombositopeni riski, artmış gözükmektedir (bkz bölüm 4.4).

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Aktif maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Dakarbazine (DTIC) karşı aşırı duyarlılık.

TEMODAL, ağır miyelosupresyonu olan hastalarda kontrendikedir (bkz bölüm 4.4).

TEMODAL, hamile veya çocuk emziren kadınlarda kontrendikedir (bkz bölüm 4.6).

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### *Pneumocystis carinii* pnömonisi

Uzatılmış 42 günlük eşzamanlı TEMODAL ve radyoterapi uygulanan bir kılavuz çalışmada hastaların *Pneumocystis carinii* pnömonisinin gelişmesi açısından özel bir risk altında oldukları gösterilmiştir. 42 (en fazla 49) günlük, eşzamanlı TEMODAL ve radyoterapi uygulanan hastalarda bu nedenle, lenfosit sayısı ne olursa olsun *Pneumocystis carinii* pnömonisine karşı profilaksi uygulanması gerekir. Bu hastalarda lenfopeni gelişecek olursa söz konusu profilaksiye, lenfopeni evre  $\leq 1$ 'e düzelinceye kadar devam edilmelidir.

TEMODAL daha uzun süreli doz rejimleri uyarınca kullanıldığında, *Pneumocystis carinii* pnömonisinin insidansı yükselebilir. Ancak TEMODAL kullanan tüm hastalar, özellikle de steroid alanlar, uygulanmakta olan tedavi rejimine bakılmaksızın, *Pneumocystis carinii* pnömonisinin gelişmesi açısından yakın gözlem altında tutulmalıdır.

##### Maligniteler

Miyelodisplastik sendrom ve miyeloid lösemnin de olduğu sekonder maligniteler de, çok seyrek bildirilmiştir (bkz bölüm 4.8).

##### Anti-emetik tedavi

Bulantı ve kusma, temozolomid tedavisine çok sık eşlik eder. Temozolomid tedavisinden önce veya sonra, anti-emetik tedavi kullanılabilir:

##### *Glioblastoma multiforme tanısı yeni konulmuş olan erişkin hastalar*

- Eşzamanlı fazın başlangıç dozundan önce anti-emetik profilaksi önerilmektedir.
- Aynı profilaksinin, monoterapi fazı sırasında da uygulanması kuvvetle önerilir.

##### *Rekürren veya progresif malign glioma hastaları:*

Daha önceki tedavi sikluslarında şiddetli (Evre 3 veya 4) kusma görülen hastalar, anti-emetik tedaviye ihtiyaç duyabilir.

##### Laboratuvar parametreleri

Tedaviye başlanmadan önce mutlak nötrofil sayısı  $\geq 1.5 \times 10^9/l$  ve trombosit sayısı  $\geq 100 \times 10^9/l$  olmalıdır. 22. günde (ilk TEMODAL dozundan 21 gün sonra) veya söz konusu günü izleyen 48 saat içerisinde, daha sonra da mutlak nötrofil  $\geq 1.5 \times 10^9/litrenin$  ve trombosit sayısı  $100 \times 10^9/litrenin$  üzerine çıkıncaya kadar her hafta, tam kan sayımı yapılmalıdır. Herhangi bir siklus sırasında mutlak nötrofil sayısı  $< 1.0 \times 10^9/l$  veya trombosit sayısı  $< 50 \times 10^9/l$  bulunursa, bir sonraki siklusta kullanılacak doz, bir düzey düşürülmelidir (bkz bölüm 4.2).  $100 \text{ mg/m}^2$ ,

150 mg/m<sup>2</sup>, and 200 mg/m<sup>2</sup>; kullanılan doz düzeyleridir; 100 mg/m<sup>2</sup>, önerilen en düşük doz düzeyidir.

#### Pediyatrik kullanım

TEMODAL'in 3 yaşında küçük çocuklarda kullanılmasıyla ilişkili herhangi bir klinik tecrübe mevcut değildir; daha büyük çocuklardaki ve ergenlerdeki klinik tecrübeler ise, ileri derecede sınırlıdır (*bkz* bölüm 4.2 ve 5.1).

#### Geriyatrik kullanım

Yaşlı (> 70 yaşındaki) hastalardaki nötropeni ve trombositopeni riski, daha genç hastalara kıyasla artmış gözüküğünden; TEMODAL yaşlı hastalara verilirken özellikle dikkat edilmelidir.

#### Erkek hastalar

Temozolomid tedavisi altındaki erkek hastalara, tedavinin tamamlanmasından sonra 6 ay geçinceye kadar baba olmamaları ve spermlerini, tedaviye başlamadan önce dondurarak saklamaları önerilmelidir.

#### Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün, her flakonda 2.4 mmol sodyum içerir. Bu özellik, kontrollü sodyum diyeti uygulayan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

### 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları, yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

Ayrı bir faz I çalışmasında temozolomidin ranitidinle birlikte verilmesi, temozolomidin emilim derecesinde veya aktif metaboliti olan MTIC'ye (monometil triazenoimidazol karboksamid) maruziyetinde değişiklikler meydana gelmesiyle sonuçlanmamıştır..

Faz II çalışmalarındaki bir popülasyon farmakokinetiği analizinin verileri temel alındığında deksametazonla, proklorperazinle, fenitoinle, karbamazepinle, ondansetronla, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleriyle veya fenobarbitalle birlikte verilmesi, temozolomid klerensini değiştirmemiştir. Valproik asitle birlikte verilmesine, temozolomid klerensinde küçük, ancak istatistik anlamı olan bir azalma eşlik etmiştir.

Temozolomidin diğer tıbbi ürünlerin metabolizması veya eliminasyonu üzerindeki etkilerini ortaya koymak amacıyla hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, karaciğerde metabolize edilmemesi ve plazma proteinlerine düşük oranda bağlanması nedeniyle temozolomidin, diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetikleri üzerinde etkili olması, neredeyse olanaksızdır (*bkz* bölüm 5.2).

TEMODAL'in diğer miyelosupresif ilaçların birlikte kullanılması, miyelosupresyon olasılığını artırabilir.

## 4.6 Gebelik ve Laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara, temozolomid tedavisi sırasında etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerilmelidir.

### Gebelik dönemi

Temodal'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Temodal gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda hiçbir çalışma yapılmamıştır. Sıçanlara ve tavşanlara 150 mg/m<sup>2</sup> temozolomid verilerek yapılan klinik-öncesi çalışmalarda teratojenite ve/veya fetal toksisite gözlemlenmiştir (bkz bölüm 5.3). Bu nedenle temozolomid normal olarak, gebe kadınlara verilmemelidir. Gebelik sırasında temozolomid kullanılması düşünülüyorsa hasta, fötusun karşılaşılabileceği risk konusunda bilgilendirilmelidir.

### Laktasyon dönemi

Temozolomidin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden bebeğin anne sütüyle beslenmesine, temozolomid tedavisi sırasında devam edilmemelidir.

### Üreme yeteneği/fertilite

Temozolomid, genotoksik etkilere sahip olabildiğinden bununla tedavi edilen erkeklere, tedavinin tamamlanmasından sonra 6 ay geçinceye kadar baba olmamaları ve temozolomid tedavisine bağlı, düzelmesi olanaksız fertilite olasılığı nedeniyle spermlerini, tedaviye başlamadan önce dondurarak saklamaları önerilmelidir.

## 4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Araba ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri inceleyen hiçbir çalışma yapılmamıştır. Temozolomid ile tedavi edilen hastalarda araba ve makine kullanma yeteneği, bitkinlik ve somnolans nedeniyle bozulabilir.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

### Sert kapsüllerle klinik deneyim

Bulantı, kusma, kabızlık, iştahsızlık, baş ağrısı ve bitkinlik; yeni tanı konulmuş glioblastoma multiforme hastalarında radyoterapiyle kombinasyon şeklinde veya yeni tanı konulmuş glioblastoma multiforme hastalarında radyoterapiyi takiben monoterapi olarak ya da yineleyen veya progresif glioma hastalarında yine monoterapi olarak kullanılan temozolomide çok sık eşlik eden advers reaksiyonlardır. Konvülsiyonlar, monoterapi kullanan, yeni tanı konulmuş glioblastoma multiforme hastalarında çok sık bildirilmiş; deri döküntüsü, radyoterapiyle eşzamanlı olarak temozolomid alan hastalarda, ayrıca yineleyen glioma hastalarında çok sık

bildirilmiştir. Hematolojik advers etkilerin neredeyse tümü, beklendiği gibi, sık veya çok sık bildirilmiştir (Tablo 4 ve 5). Evre 3-4 laboratuvar bulgularının sıklığı, Tablo 4 ve 5'ten sonra belirtilmiştir.

Tablolardaki istenmeyen etkiler, Sistem Organ Sınıf ve sıklık göz önünde tutularak sınıflandırılmıştır. Sıklık grupları: (çok yaygın  $\geq 1/10$ ], yaygın  $\geq 1/100 - < 1/10$ ], seyrek  $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ], seyrek  $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ], çok seyrek  $< 1/10,000$ ] veya sıklığı bilinmeyen) göre verilmektedir. Her sıklık grubunda yer alan istenmeyen etkiler, en ciddi olanlar en önce gelecek şekilde sıralanmıştır.

Yeni tanı konulmuş glioblastoma multiforme

Tablo 4, yeni tanı konulmuş glioblastoma multiforme hastalarında eşzamanlı tedavi ve monoterapi sırasında gelişen advers olayları bildirmektedir.

<b>Tablo 4: TEMODAL ve radyoterapi: Eşzamanlı tedavi ve monoterapi sırasında gelişen advers olaylar</b>		
<b>Sistem Organ Sınıf</b>	<b>TMZ + eşzamanlı radyoterapi n=288*</b>	<b>Temozolomid monoterapisi n=224</b>
<b>Enfeksiyon ve Enfestasyonlar</b> <i>Yaygın:</i>  <i>Yaygın olmayan:</i>	  Enfeksiyon, <i>Herpes simplex</i> , yara enfeksiyonu, farenjit, oral candidiasis	Enfeksiyon, oral candidiasis  <i>Herpes simplex</i> , Herpes zoster, influenza-benzeri semptomlar
<b>Kan ve lenfatik sistem bozuklukları</b> <i>Yaygın:</i>  <i>Yaygın olmayan:</i>	Nötropeni, trombositopeni, lenfopeni, lökopeni  Anemi, febril nötropeni	Febril nötropeni, trombositopeni, anemi, lökopeni  Lenfopeni, peteşiler
<b>Endokrin bozukluklar</b> <i>Yaygın:</i>	Cushing hastalığını andıran özellikler	Cushing hastalığını andıran özellikler
<b>Metabolizma ve beslenme bozuklukları</b> <i>Çok yaygın:</i>  <i>Yaygın:</i>  <i>Yaygın olmayan:</i>	Anoreksi  Hiperglisemi, kilo verme  Hipokalemi, alkali fosfataz yükselmesi, kilo artışı	Anoreksi Kilo verme  Hiperglisemi, kilo artışı
<b>Psikiyatrik bozukluklar</b> <i>Yaygın:</i>	Anksiyete, emosyonel instabilite, uykusuzluk	Anksiyete, depresyon, emosyonel instabilite, uykusuzluk



<i>Yaygın olmayan:</i>	Ajitasyon, apati, davranış bozukluğu, depresyon, halüsinasyon	Halüsinasyon, amnezi
<b>Sinir sistemi bozuklukları</b> <i>Çok yaygın:</i>	Baş ağrısı	Konvülsiyonlar, baş ağrısı
<i>Yaygın:</i>	Konvülsiyonlar, bilinç durumunda azalma, somnolans, afazi, denge bozukluğu, göz kararması, konfüzyon, bellek bozukluğu, konsantrasyon bozukluğu, nöropati, parestezi, konuşma bozukluğu, tremor	Hemiparezi, afazi, denge bozukluğu, somnolans, konfüzyon, göz kararması, bellek bozukluğu, konsantrasyon bozukluğu, disfazi, nörolojik bozukluk (NOS), nöropati, periferik nöropati, parestezi, konuşma bozukluğu, tremor
<i>Yaygın olmayan:</i>	Status epilepticus, ekstrapiramidal bozukluk, hemiparezi, ataksi, kognitif bozukluk, yürüyüş anormalliği, hiperestezi, hipoestezi, nörolojik bozukluk (NOS), periferik nöropati	Hemipleji, ataksi, koordinasyon anormalliği, yürüyüş anormalliği, hiperestezi, duyuusal bozukluk
<b>Göz bozuklukları</b> <i>Yaygın:</i>	Bulanık görme	Görme alanı defekti. bulanık görme, diplopi
<i>Yaygın olmayan:</i>	Hemianopi, görme keskinliğinde azalma, görme alanı defekti, göz ağrısı	Görme keskinliğinde azalma, göz ağrısı, göz kuruluğu
<b>Kulak ve labirent bozukluğu</b> <i>Yaygın:</i>	İşitme bozukluğu	İşitme bozukluğu, kulak çınlaması
<i>Yaygın olmayan:</i>	Otitis media, kulak çınlaması, hiperakuzi, kulak ağrısı	Sağırılık, baş dönmesi, kulak ağrısı
<b>Kardiyak bozukluklar</b> <i>Yaygın olmayan:</i>	Çarpıntı	
<b>Vasküler bozukluklar</b> <i>Yaygın:</i>	Kanama, ödem, bacak ödemi	Kanama, derin ven trombozu, bacak ödemi
<i>Yaygın olmayan:</i>	Serebral kanama, hipertansiyon	Akciğer ödemi, ödem, periferik ödem
<b>Respiratuar, torasik ve mediastinal bozukluklar</b> <i>Yaygın:</i>	Dispne, öksürük	Dispne, öksürük
<i>Yaygın olmayan:</i>	Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazal konjestiyon	Pnömoni, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit
<b>Gastrointestinal bozukluklar</b> <i>Çok yaygın:</i>	Kabızlık, bulantı, kusma	Kabızlık, bulantı, kusma

<i>Yaygın:</i>	Stomatit, ishal, karın ağrısı, dispepsi, disfaji	Stomatit, ishal, dispepsi, disfaji, ağız kuruması
<i>Yaygın olmayan:</i>		Abdominal distansiyon, fekal inkontinans, gastrointestinal bozukluk (NOS), gastroenterit, hemoroid
<b>Deri ve deri-altı dokusu bozuklukları</b> <i>Çok yaygın:</i>	Döküntü, alopesi	Döküntü, alopesi
<i>Yaygın:</i>	Dermatit, deri kuruluğu, eritem, kaşıntı	Deri kuruluğu, kaşıntı
<i>Yaygın olmayan:</i>	Deri soyulması, fotosensitivite reaksiyonu, anormal pigmentasyon	Eritem, anormal pigmentasyon, terlemede artış
<b>Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları</b> <i>Yaygın:</i>	Kaslarda dermansızlık, eklem ağrısı	Kaslarda dermansızlık, eklem ağrısı, kas-iskelet ağrısı, kas ağrısı
<i>Yaygın olmayan:</i>	Miyopati, sırt ağrısı, kas-iskelet ağrısı, kas ağrısı	Miyopati, sırt ağrısı
<b>Renal ve üriner bozukluklar</b> <i>Yaygın:</i>	Sık idrara çıkma, üriner inkontinans	Üriner inkontinans
<i>Yaygın olmayan:</i>		Disüri
<b>Üreme sistemi ve meme bozuklukları</b> <i>Yaygın:</i>	İktidarsızlık	Vajinal kanama, menoraji, amenore, vaginitis, meme ağrısı
<b>Genel bozukluklar ve uygulama yeri sorunları</b> <i>Çok yaygın:</i>	Bitkinlik	Bitkinlik
<i>Yaygın:</i>	Alerjik reaksiyon, ateş, radyasyon hasarı, yüz ödemi, ağrı, tat duyusu bozukluğu	Alerjik reaksiyon, ateş, radyasyon hasarı, ağrı, tat duyusu bozukluğu
<i>Yaygın olmayan:</i>	Asteni, yüz kızarması, sıcak basması, durumun ağırlaşması, rigor, dilde renk değişimi, parosmi, susama	Asteni, yüz ödemi, ağrı, durumun ağırlaşması, rigor, diş sorunları, tat duyusu bozukluğu
<b>Tetkik sonuçları</b> <i>Yaygın:</i>	ALT artışı	ALT artışı
<i>Yaygın olmayan:</i>	Karaciğer enzimlerinde artış, gamma GT artışı, AST artışı	

\*Yalnızca radyoterapi koluna randomize edilmiş bir hastada, TEMODAL + radyoterapi uygulanmıştır.  
NOS = başka şekilde tanımlanmamış

## Laboratuvar sonuçları

Temozolomid dahil hemen tüm sitotoksik ilaçlarda, dozu sınırlayan toksisite olarak bilinen miyelosupresyon (nötropeni ve trombositopeni) gözlemlenmiştir. Eşzamanlı tedavi fazında ve monoterapi fazında gelişen laboratuvar anormallikleri ve advers olaylar birleştirilerek değerlendirildiğinde; nötropenik olaylar dahil Evre 3 veya Evre 4 nötrofil anormallikleri, hastaların %8'inde görülmüştür. Trombositopenik olaylar dahil Evre 3 veya Evre 4 trombosit anormallikleri, TEMODAL kullanan hastaların %14'ünde gözlenmiştir.

### *Rekürren veya progresif malign glioma hastaları:*

Klinik çalışmalar sırasında tedaviyle-ilişkili istenmeyen etkiler en fazla, özellikle bulantı (%43) ve kusma (%36) olmak üzere gastrointestinal bozukluklar olmuştur. Genellikle Evre 1 veya 2 (24 saat içerisinde 0-5 kusma atağı) şeklindeki bu etkiler ya kendiliğinden düzelmiş ya da standart anti-emetik tedaviyle kolayca kontrol altına alınabilmiştir. Şiddetli bulantı ve kusma insidansı, %4'tür.

Yineleyen veya progresif kötü huylu glioma hastalarında yapılan klinik çalışmalarda ve TEMODAL'in pazara verilmesinden sonra bildirilmiş olan istenmeyen etkiler, **Tablo 5**'te gösterilmektedir

<b>Enfeksiyon ve enfestasyonlar</b> Seyrek:	Fırsatçı enfeksiyonlar, <i>Pneumocystis carinii</i> pnömonisi dahil
<b>Kan ve lenfatik sistem bozuklukları</b> Çok yaygın: Yaygın olmayan:	Nötropeni veya lenfopeni (evre 3-4), trombositopeni Pansitopeni, anemi (evre 3-4), lökopeni
<b>Metabolizma ve beslenme bozuklukları</b> Çok yaygın: Yaygın:	İştahsızlık Kilo verme
<b>Sinir sistemi bozuklukları</b> Çok yaygın: Yaygın:	Baş ağrısı Somnolans, göz kararması, parestezi
<b>Respiratuvar, torasik ve mediastinal bozukluklar</b> Yaygın:	Dispne
<b>Gastrointestinal bozukluklar</b> Çok yaygın: Yaygın:	Bulantı, kusma, kabızlık İshal, karın ağrısı, dispepsi
<b>Deri ve deri-altı dokusu bozuklukları</b> Yaygın: Çok seyrek:	Döküntü, kaşıntı, alopesi Erythema multiforme, erythroderma, ürtiker, exanthema
<b>Genel bozukluklar ve uygulama yeri sorunları</b> Çok yaygın:	Bitkinlik

Yaygın:	Ateş, asteni, rigor, kırıklık, ağrı, tat duyusu bozukluğu
Çok seyrek:	Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi dahil, anjiyoödem

### Laboratuvar sonuçları

Evre 3 veya 4 trombositopeni ve nötropeni, kötü huylu glioma nedeniyle tedavi edilen hastaların sırasıyla %19 ve %17'sinde görülmüş ve hastaların sırasıyla %8 ve %4'ünde hospitalizasyona ve/veya TEMODAL tedavisinin durdurulmasına neden olmuştur. Miyelosupresyon, tahmin edilebilen bir gelişme olmuş (genellikle ilk birkaç siklusta ve en az 21.-28. günler arasında görülmüş) ve hızla, genellikle 1-2 hafta içerisinde düzelmiştir. Kümülatif miyelosupresyon kanıtları görülmemiştir. Trombositopeni, kanama riskini; nötropeni veya lökopeni ise enfeksiyon riskini artırabilir.

### Cinsiyet

Klinik çalışmalarda elde edilen verilerin bir popülasyon farmakokinetiği analizinde; en düşük nötrofil sayıları bilinen 101 kadın ve 169 erkek hastayla, en düşük trombosit sayıları bilinen 110 kadın ve 174 erkek hastaların verileri değerlendirilmiştir. Tedavinin birinci siklusunda Evre 4 nötropeni (mutlak nötrofil sayısı < 500 hücre/ $\mu$ l) erkek hastaların %3'siyle kadın hastaların %5'inde; en düşük trombosit sayısı ise kadın hastaların %9'unda ve erkek hastaların %3'ünde saptanmıştır. 400 hastaya ait yineleyen glioma verileri; Evre 4 nötropenin kadın hastaların %8'iyle erkek hastaların %4'ünde; Evre 4 trombositopeninin kadın hastaların yine %8'iyle erkek hastaların %3'ünde geliştiğini göstermiştir. Yeni tanı konulmuş 288 glioblastoma multiforme hastasında yapılan bir çalışmada, tedavinin birinci siklusu sırasında Evre 4 nötropeni, kadın hastaların %3'ünde gelişmiş, erkek hastalarda hiç görülmemiş; Evre 4 trombositopeni, kadın hastaların %1'inde gelişmiş, erkek hastalarda hiç görülmemiştir.

### İntravenöz formülasyonla klinik deneyim

TEMODAL 2.5 mg/ml infüzyonluk çözelti için toz, karşılığı olan TEMODAL sert kapsül ile vücuda eşdeğer dozda temozolomid sağlar ve hem temozolomide, hem aktif metaboliti olan MTIC'ye eşdeğer maruziyet eşlik eder (bkz bölüm 5.2). Ağrı, irritasyon, kaşıntı, sıcaklık, şişlik ve eritem şeklindeki infüzyon yeri reaksiyonları; intravenöz formülasyonla toplam 55 denekte yapılan iki çalışmada bildirilen, ancak sert kapsül kullanıldığında bildirilmemiş olan advers reaksiyonlardır.

### Pazarlama-Sonrası Deneyim

Özellikle alkilleştiriciler olmak üzere antineoplastik ilaçlara, potansiyel bir miyelodisplastik sendrom (MDS) ve lösemi dahil sekonder malignite insidansı eşlik etmiştir. Temozolomid içeren rejimlerle tedavi edilen hastalarda çok seyrek olarak MDS ve miyeloid lösemi dahil sekonder malignite geliştiği bildirilmiştir. Aplastik anemiyle sonuçlanabilen, uzun süreli pansitopeni, çok seyrek bildirilmiştir.

Toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu çok seyrek bildirilmiştir. İnterstisyel pnömonit/pnömonit çok seyrek bildirilmiştir.

#### 4.9 Doz aşımı

500, 750, 1,000, and 1,250 mg/m<sup>2</sup> (her siklüste 5 gün boyunca kullanılan total dozlar) temozolomid, klinik olarak incelenmiştir. Doz sınırlayan toksisite, hematolojik toksisitedir ve tüm dozlara eşlik etmiştir ama bunun, yüksek dozlarda daha şiddetli olması beklenmektedir. 10,000 miligramlık (tek bir siklusta, 5 gün içerisinde alınan toplam doz) doz aşımının gerçekleştiği bir hastada advers olay olarak pansitopeni, ateş, çoğul-organ yetersizliği ve ölüm bildirilmiştir. Önerilen dozu 5 günden daha uzun süre (en fazla 64 gün) kullanmış olan hastalar bildirilmiştir; enfeksiyon eşliğinde veya yalnız başına gelişen ve bazı hastalarda uzun sürerek ölümle sonuçlanan miyelosupresyon, bu hastalarda bildirilen advers olaylardan biridir. Doz aşımı karşısında hematolojik değerlendirme yapılmasına ihtiyaç vardır. Destek önlemleri, gereken şekilde alınmalıdır.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik özellikler;

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaçlar – Diğer alkilleştirici ilaçlar,

ATC kodu: L01A X03

Temozolomid, fizyolojik pH değerlerinde hızla, etkin bileşik olan monometil triazenoimidazol karboksamidi (MTIC) dönüşen bir triazendir. Etkin maddenin (MTIC) sitotoksik etkisinin öncelikle, guaninin O<sup>6</sup> pozisyonundaki alkilasyona bağlı olduğu; N<sup>7</sup> pozisyonunda da ilave alkilasyon gerçekleştiği ve bunu izleyen sitotoksik lezyonların, metil ekinin anormal onarımıyla ilgili olduğu düşünülmektedir.

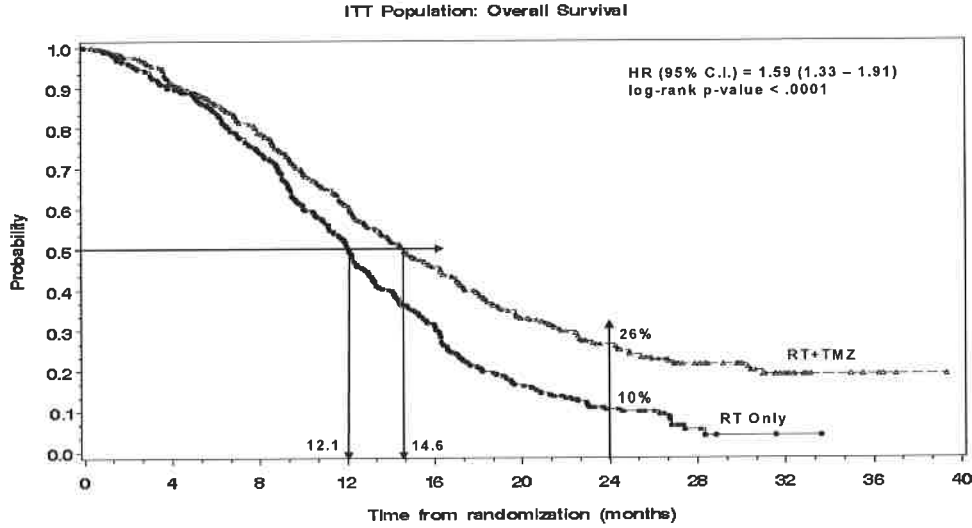
Yeni tanı konulmuş glioblastoma multiforme

Toplam 573 hasta, temozolomid + radyoterapi (n=287) veya yalnızca radyoterapi (n=286) uygulanmak üzere randomize edilmiştir. Temozolomid + radyoterapi grubundaki hastalara radyoterapinin ilk gününde başlamak ve son gününde sona ermek üzere 42 (en fazla 49) gün boyunca günde bir defa 75 mg/m<sup>2</sup> temozolomid verilmiş ve bunu, radyoterapinin sona ermesinden 4 hafta sonra başlayarak en fazla 6 siklüs devam etmek üzere her siklüsün ilk 5 gününde 150 – 200 mg/m<sup>2</sup> arasında değişen dozlarda temozolomid monoterapisi izlemiştir. Kontrol grubundaki hastalarda, yalnızca radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi + temozolomid tedavisi sırasında *Pneumocystis carinii* pnömonisine (PCP) karşı profilaksiye ihtiyaç duyulmuştur.

Kurtarma tedavisi olarak; yalnızca radyoterapi uygulanan gruptaki (kontrol grubu) 161/282 (%57), temozolomid + radyoterapi grubundaki 62/277 (%22) hastaya temozolomid verilmiştir.

Total sağkalım konusundaki olasılık oranı (HR), temozolomid kolu lehine 1.59 (%95 güven aralığı 1.33 - 1.91; log-rank p< 0.0001) olarak hesaplanmıştır. 2 yıl veya daha uzun süre hayatta kalma olasılığının, temozolomid + radyoterapi kolunda daha yüksek (%10'a karşılık %26) olduğu görülmüştür. Yeni tanı konulmuş glioblastoma multiforme hastalarının tedavisinde radyoterapiyle eşzamanlı olarak temozolomid ilave edilmesi ve daha sonra da temozolomid monoterapisi total

sağkalımın, yalnızca radyoterapi uygulanmasına kıyasla istatistik anlam taşıyacak şekilde uzamasıyla sonuçlanmıştır. (Şekil 1).



**Şekil 1 Total sağkalım konusundaki Kaplan-Meier eğrileri (ITT popülasyonu)**

**ITT Population: Overall Survival** = ITT Popülasyonu: Total sağkalım **HR (95%CI) = 1.59 (1.33 - 1.91)** =Olasılık oranı (%95 güven aralığı) = 1.59 (1.33 - 1.91) **log-rank p-value <0.0001** = log-rank p-değeri <0.0001 **26% = %26 RT+TMZ** = Radyoterapi + temozolomid **10% = %10 RT only** = Yalnızca radyoterapi **Probability** = Olasılık **Time from randomization (months)** = Randomizasyondan sonra geçen süre (ay)

Bu çalışmadaki, performans durumu kötü (PS=2) olan 70 hastada aynı sonuç alınmamış ve bu alt-gruptaki total sağkalım ve progresyona kadar geçen süre, her iki grupta birbirine yakın olarak belirmiştir. Ancak bu grupta, kabul edilemez bir risk mevcut gözükmemektedir.

Rekürren veya progresif malign glioma hastaları

Ameliyattan ve radyoterapiden sonra yineleyen veya progresif glioblastoma multiforme (Karnofsky performans durumu [KPS]  $\geq 70$ ) olan hastalardaki klinik etkililik verileri; oral temozolomidle yapılan iki çalışmada elde edilmiştir. Bunlardan biri, %29'u daha önce radyoterapi görmüş olan 138 hastada yapılan karşılaştırmaz bir çalışmadır. Diğer çalışma ise; %67'si daha önce nitrozüre içeren kemoterapi görmüş olan 225 hastada yapılan, randomize, referans-kontrollü bir temozolomid ve prokarbazin çalışmasıdır. MR taramalarıyla veya nörolojik durumun kötüleşmesiyle karşılaştırılan progresyon gelişinceye kadar geçen progresyonsuz sağkalım (PFS), her iki çalışmada da primer bitiş noktası olarak değerlendirilmiştir. Karşılaştırmaz çalışmada, altıncı aydaki progresyonsuz sağkalım oranı %19, progresyonsuz medyan sağkalım süresi 2.1 ay, medyan total sağkalım süresi 5.4 ay olmuştur; MR taramalarını temel alan objektif yanıt oranı, %8 olarak hesaplanmıştır.

Randomize, referans-kontrollü çalışmada altıncı aydaki PFS oranları temozolomid kullanan hastalarda, prokarbazinle tedavi edilenlerden anlamlı şekilde daha yüksek (%8'e karşılık %21,-

ki-kare  $p = 0.008$ ); progresyonsuz sağkalım süreleri temozolomid ve prokarbazin gruplarında sırasıyla 2.89 ve 1.88 ay (log rank  $p = 0.0063$ ); medyan sağkalım süresi yine sırasıyla 7.34 ve 5.66 ay olmuştur (log rank  $p = 0.33$ ). Altıncı ayda, hayatta olan hastaların temozolomid grubundaki oranı, prokarbazin grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek (%44'e karşılık %60; chi-square  $p = 0.019$ ) bulunmuştur. Daha önce kemoterapi görmüş olan hastalardan KPS puanı 80 veya daha yüksek olanlarda, fayda sağlanmıştır.

Nörolojik durumun kötüleşmesine kadar geçen süre ve performans durumu kötüleşinceye (KPS puanı  $<70$  oluncaya veya başlangıca kıyasla en az 30 puan azalıncaya) kadar geçen süreler temozolomid kullanan hastalarda, prokarbazin verilenlerden daha uzun olmuştur. Bu bitiş noktalarında progresyona kadar geçen medyan süre temozolomid grubunda, prokarbazin grubuna kıyasla 0.7 – 2.1 ay daha uzun bulunmuştur (log rank  $p = < 0.01 - 0.03$ ).

### *Rekürren anaplastik astrositoma*

Anaplastik astrositoma hastalarındaki oral temozolomidin güvenilirlik ve etkililiğini ilk nüks geliştiğinde değerlendiren, çok-merkezli, prospektif, global bir faz II çalışmasında; 6 aylık progresyonsuz sağkalım oranı %46, progresyonsuz medyan sağkalım süresi 5.4 ay, medyan total sağkalım süresi 14.6 ay olmuştur. ITT (intent-to-treat) popülasyonunda merkezi değerlendirmeyle hesaplanan yanıt oranı %35 (13 hastada tam, 43 hastada kısmi yanıt) bulunmuş; hastalığın 43 hastada stabilize olduğu bildirilmiştir. ITT popülasyonundaki 6-aylık olaysız sağkalım oranı %44, olaysız medyan sağkalım süresi 4.6 ay olmuş ve progresyonsuz sağkalım sonuçlarına yakın bulunmuştur. Uygun histoloji popülasyonundaki etkililik sonuçları, bunlar gibidir. Radyolojik objektif yanıt elde edilmesine veya progresyonsuz durumun devamına, yaşam kalitesinin bozulmaması veya iyileşmesi, güçlü bir şekilde eşlik etmiştir.

### Pediyatrik hastalar

Oral temozolomid; yaşları 3-18 arasında değişen ve yineleyen beyin sapı glioması veya yineleyen, yüksek evreli astrositoması olan pediyatrik hastalarda; her 28 günlük dönemde 5 gün kullanılarak incelenmiştir. Temozolomide tolerans, erişkin hastalardakine yakındır.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

Temozolomid, fizyolojik pH değerlerinde kendiliğinden hidrolize olarak etkin maddesi olan 3-metil-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboksamide (MTIC) dönüşür. MTIC, yine spontan hidroliz sonucu, purin ve nükleik asit biyosentezinin bilinen bir ara-ürünü olan 5-amino-imidazol-4-karboksamide (AIC) ve aktif alkilleştirici madde olduğuna inanılan metilhidrazine dönüşmektedir. MTIC toksisitesinin öncelikle; daha çok guaninin O<sup>6</sup> ve N<sup>7</sup> pozisyonlarındaki DNA alkilasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. MTIC ve AIC maruziyeti, temozolomid EAA değerinin sırasıyla yaklaşık %2.4 ve %23'ü kadardır. MTIC *in vivo* t<sub>1/2</sub> değeri temozolomide olup, 1.8 saattir.

Kötü huylu primer merkez sinir sistemi tümörleri olan hastalarda oral ve intravenöz temozolomid farmakokinetiğinin biyo-eşdeğerliliğini araştıran, açık-etiketli, iki-yönlü, çapraz bir çalışmada; 90 dakikalık infüzyonla verilen TEMODAL'e eşlik eden temozolomid ve MTIC C<sub>maks</sub> ve EAA

değerlerinin, 150 mg/m<sup>2</sup> dozunda TEMODAL sert kapsül verilmesinden sonrakilerle biyo-eşdeğer olduğu bulunmuştur. 90 dakikalık intravenöz infüzyon sonrasında temozolomid ve MTIC'nin ortalama C<sub>maks</sub> değerleri sırasıyla 7.4 mikrogram/ml ve 320 ng/ml; ortalama EAA (0 → ∞) değerleri ise yine sırasıyla 25 mikrogram•h/ml ve 1,004 ng•h/ml, bulunmuştur.

### Emilim

Temozolomid intravenöz yolla uygulandığından, emilim söz konusu değildir.

### Dağılım

Plazma proteinlerine düşük oranda (%10-20) bağlanması nedeniyle temozolomidin, söz konusu proteinlere yüksek oranda bağlanan maddelerde etkileşime girmesi beklenmemektedir.

İnsanlardaki PET (pozitron-emisyon tomografisi) çalışmaları ve klinik-öncesi veriler temozolomidin, kan-beyin seddinden hızla geçerek beyin-omurilik sıvısına ulaştığı izlenimini vermektedir. Temozolomidin beyin-omurilik sıvısına geçtiği; 1 hastada doğrulanmış ve bu hastada temozolomid EAA değeriyle hesaplanan beyin-omurilik sıvısındaki maruziyet yaklaşık %30 olarak hesaplanmıştır; bu rakam, hayvanlardaki verilerle bağdaşmaktadır.

### Eliminasyon

Temozolomidin plazmadaki eliminasyon yarı-ömrü (t<sub>1/2</sub>), yaklaşık 1.8 saattir. <sup>14</sup>C eliminasyonu, öncelikle böbrekler yoluyla gerçekleşmektedir. Oral kullanımı takiben dozun %5-10 kadarı, 24 saatte hiç değişmemiş olarak idrarda saptanır; dozun geriye kalanı ise temozolomik asit, 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC) veya tanımlanmamış polar metabolitler şeklinde vücuttan atılır.

Plazma konsantrasyonları, dozla bağlantılı olarak yükselir. Plazma klerensi, dağılım hacmi ve eliminasyon yarı-ömrü, doza bağlı olarak şekillenen parametreler değildir.

### Özel popülasyonlar

Temozolomidin popülasyon farmakokinetiği analizleri; plazma temozolomid klerensinin hastanın yaşına, böbrek fonksiyonuna veya tütün içip içmemesine bağlı olarak değişmediğini göstermiştir. Ayrı bir farmakokinetik çalışmada, hafif-orta şiddette karaciğer disfonksiyonu olan hastalardaki plazma farmakokinetik profillerinin, karaciğer fonksiyonu normal hastalardakine benzediği bulunmuştur.

Pediyatrik hastalardaki EAA değeri, erişkin hastalardakinden yüksektir ama siklus başına MTD (tolere edilen maksimal doz), gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde aynıdır (1000 mg/m<sup>2</sup>).

## **5.3 Klinik-öncesi güvenlilik verileri**

Sıçanlarda ve köpeklerde tek- (5 gün tedavi, 23 gün tedavisiz), üç- ve altı-sikluslu toksisite çalışmaları yapılmıştır. Kemik iliği, lenforetiküler sistem, testisler, gastrointestinal kanal, toksisitenin öncelikle incelendiği hedefler olmuş; test edilen sıçanların %60 - %100'ünün



ölümüyle sonuçlanan yüksek dozlar kullanıldığında, retina dejenerasyonu görülmüştür. Toksik etkilerin çok büyük bölümü; erkek üreme sistemdekiler ve retina dejenerasyonu dışında, reversibilite kanıtı göstermiştir. Ancak ölümcül dozlara eşlik ettiğinden ve klinik çalışmalar sırasında benzer bir gelişmeyle karşılaşılmadığından retina dejenerasyonu, klinik öneme sahip kabul edilmemiştir.

Temozolomid; embriyotoksik, teratojenik ve genotoksik etkilere sahip olan, alkilleştirici bir maddedir; sıçanlarda ve köpeklerde, insana kıyasla daha toksiktir ve klinikte kullanılan doz, bu hayvanlardaki minimal letal doza yakındır. Lökosit ve trombosit sayılarında meydana gelen, dozla-ilişkili azalmalar, duyarlı toksisite göstergeleri olarak gözükmemektedir. Sıçanlardaki 6-siklusluk çalışma sırasında meme kanserleri, keratoacanthoma dermis ve bazal hücreli karsinoma gibi çeşitli neoplazmalar gözlenmiş; köpeklerdeki çalışmalarda ise ne tümörlere ne de pre-neoplastik değişikliklere tanık olunmuştur. Sıçanlar, temozolomidin onkojen etkilerine özellikle duyarlı gözükmemekte ve bu hayvanlarda ilk tümörler, tedavinin başlamasını izleyen ilk 3 ay içerisinde ortaya çıkmaktadır. Bu latent dönem, alkilleştirici bir madde için ile son derece kısadır. Ames/salmonella ve İnsan Periferik Kan Lenfosit (HPBL) kromozom aberasyon testlerinin sonuçları, pozitif mutajenik yanıt göstermiştir.

İntravenöz formülasyon, gerek tavşanlarda gerekse sıçanlarda, enjeksiyon yerinde lokal irritasyona neden olmuştur. Söz konusu irritasyon geçici olmuş ve buna, uzun süreli doku hasarı eşlik etmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol (E421)

Treonin

Polyisorbat 80

Sodyum sitrat (pH değerinin ayarlanması için)

Konsantre hidroklorik asit (pH değerinin ayarlanması için)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Yoktur.

### **6.3 Raf ömrü**

Açılmamış flakon: 48 ay

Kullanıma hazırlanmış çözelti: kullanıma hazırlanarak hemen kullanılacak olan çözeltinin 25°C'de, infüzyon süresi dahil 14 saat boyunca fiziksel ve kimyasal bakımdan stabil olduğu gösterilmiştir. Kullanıma hazırlanmış çözelti hemen kullanılmayacaksa, bunun saklanma süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve bu süre, çözeltinin kontrollü, geçerliliği saptanmış koşullarda hazırlanmamış olması durumunda normal olarak 24 saati aşmamalıdır.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Buzdolabında (2 °C – 8 °C) saklayınız.

Kullanıma hazırlanmış çözeltinin saklama koşulları için, bkz bölüm 6.3.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobutil lastik tapası ve tapanın üzerinde; portakal-rengi, kolayca ayrılabilen (flip-off) kapağı olan alüminyum bilezik bulunan, tip I berrak cam flakon. Her flakon 100 mg temozolomid içerir. TEMODAL 2.5 mg/ml kullanıma, 1 flakon içeren ambalajlarda sunulmaktadır

### 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalanların imhası ve diğer özel önlemler

TEMODAL 2.5 mg/ml infüzyonluk çözelti için toza ihtiyatla dokunulmalıdır. Eldiven ve aseptik teknik kullanılmasına ihtiyaç vardır. TEMODAL 2.5 mg/ml deriye veya mukozaya temas edecek olursa, temas eden yer hemen, su ve sabunla iyice yıkanmalıdır.

Her flakon kullanıma, 41 ml steril enjeksiyonluk suyla hazırlanmalıdır. Kullanıma bu şekilde hazırlanan çözelti, mililitrede 2.5 mg temozolomid içerir. Kullanıma hazırlama işlemi sırasında flakon, avuç içerisinde nazik bir şekilde yuvarlanmalı ve asla çalkalanmamalıdır. Hazırlanan çözelti, çıplak gözle incelenmeli ve gözle görünen, partiküller içeren hiçbir flakon kullanılmamalıdır. Kullanıma hazırlanmış çözülden, reçete edilen total doza göre en fazla 40 ml çekilerek 250 ml'lik, boş bir infüzyon torbasına aktarılmamalıdır. PVC-dışı materyalden yapılmış infüzyon torbalarıyla hiçbir çalışma yapılmamıştır. İnfüzyon pompasının tüpü torbaya daldırılmalı, tüp boşaltılmalı ve daha sonra kapatılmalıdır. TEMODAL 2.5 mg/ml **yalnızca** 90 dakikalık bir intravenöz infüzyonla verilmelidir.

Geçimsizlik çalışmaları yapılmamış olduğundan bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalı veya aynı infüzyon yoluyla eşzamanlı olarak verilmemelidir.

Bu tıbbi ürün yalnızca bir kullanımlıktır. Kullanılmamış herhangi bir ürün veya atık maddeler, lokal gereksinimlere göre imha edilmelidir.

## 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(LARI)

134/3

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.09.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ