KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
TEMOMİD 20 mg Kapsül
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Temozolomid 20 mg

Yardımcı madde:
Laktoz anhidröz (sığır sütü kaynaklı) 68,19 mg
Günbatımı sarısı 0,06 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Sert kapsül.
Sert kapsüller opak beyaz gövdeli ve opak turuncu kapaklı olup, açık pembe renkli toz içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
TEMOMİD, birinci basamakta yeni tanı konmuş glioblastoma multiforme tedavisinde radyoterapi ile birlikte ve sonrasında endikedir.

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

TEMOMİD, metastatik malign melanomlu hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
TEMOMİD sadece beyin tümörleri konusunda uzman doktorlar tarafından reçetelendirildiği zaman kullanılmalıdır.

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

TEMOMİD tedavisi hastalığın ilerlemesine kadar maksimum 2 yıl sürdürülebilir.

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli erişkin hastalar:
Eşzamanlı faz:
TEMOMİD, radyoterapi (30 fraksiyonda verilen 60 Gy) ile eş zamanlı olarak, 42 gün süreyle

günde 75 mg/m^2 dozunda ve takibinde 6 kür adjuvan tedavi olarak oral yoldan verilir. Doz azaltılması önerilmez; ama hastanın toleransına göre doza ara verilebilir. Aşağıdaki koşulların tümü sağlanır ise, TEMOMİD ile eş zamanlı dönem 42 günden 49 güne kadar sürdürülebilir:

- mutlak nötrofil sayısı $\geq$ 1,5 x 10^9 /l;
- trombosit sayısı $\geq$ 100 x 10^9 /l;
- genel toksisite kriterleri (CTC) hematolojik olmayan toksisite ≤evre 1 (alopesi, bulantı ve kusma dışında).

Tedavi sırasında her hafta tam kan sayımı yapılmalıdır. Eşzamanlı fazdaki TEMOMİD dozuna, Tablo 1'de belirtilen hematolojik ve hematolojik olmayan toksisite kriterlerine göre ara verilmeli veya doz kesilmelidir.

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

Toksisite	TMZ Dozuna Ara Verilir[a]	TMZ Dozu Kesilir
Mutlak Nötrofil Sayısı	≥0,5 ve <1,5 x 10^9/l	<0,5 x 10^9/l
Trombosit Sayısı	≥10 ve <100 x 10^9/l	<10 x 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 ≥1,5 x 10^9/l; trombosit sayısı ≥100 x 10^9/l; CTC hematolojik olmayan toksisite ≤evre 1 (alopesi, bulantı ve kusma dışında).

TMZ = TEMOMİD; CTC = Ortak Toksisite Kriterleri.

Adjuvan faz (monoterapi)

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

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

Tablo 2 Adjuvan Tedavi için TEMOMİD Dozu Düzeyleri

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

Tablo 3 Adjuvan Tedavi Sırasında TEMOMİD Dozunun Azaltılması ve Kesilmesi

Toksisite	TMZ 1 Doz Düzeyi Azaltılır[a]	TMZ Kesilir
Mutlak Nötrofil Sayısı	<1x 10^9/L	b
Trombosit Sayısı	<50 x 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 azaltılmasından sonra aynı evre 3 hematolojik olmayan toksisite (alopesi, bulantı, kusma dışında) oluşursa TMZ kesilmelidir.

TMZ = TEMOMİD; CTC = Ortak Toksisite Kriterleri.

Nükseden veya progresif glioması veya malign melanomu olan erişkin hastalar:
TEMOMİD oral yoldan 28 günde bir tekrarlanan kürler halinde uygulanır. Önceden kemoterapi uygulanmamış hastalarda 5 gün süreyle günde bir defa 200 mg/m^2 dozunda verilir. Önceden kemoterapi uygulanmış hastalarda başlangıç dozu günde bir defa 150 mg/m^2 olup ikinci kürde eğer hematolojik toksisite yoksa bu doz günde 200 mg/m^2'ye yükseltilir. Sonraki kürün birinci gününde mutlak nötrofil sayısının (MNS) 1,5 x 10^9/l'ye eşit veya bundan büyük olması ve trombosit sayısının 100 x 10^9/l'ye eşit veya bundan büyük olması gerekir. TEMOMİD için toksisitiye bağlı doz değişikliklerinin, en düşük mutlak nötrofil ve platelet sayılarına göre yapılması gerekmektedir.

Nükseden veya progresif glioması olan pediyatrik hastalar: Üç yaş ve daha büyük hastalarda TEMOMİD oral yoldan 28 günde bir tekrarlanan kürlerde, 5 gün süreyle 200 mg/m^2 dozunda verilir. Önceden kemoterapi uygulanmış pediyatrik hastalarda başlangıç dozu 5 gün süreyle günde bir defa 150 mg/m^2 olmalı ve hematolojik toksisite yoksa doz bir sonraki kürde 5 gün süreyle günde bir defa 200 mg/m^2'ye yükseltilmelidir.

Nükseden veya progresif malign glioma veya malign melanomda doz değişiklikleri için laboratuar parametreleri: İlacın dozunu ayarlamadan önce, aşağıdaki laboratuar parametrelerinin mevcut olması gerekir: Mutlak nötrofil sayısı (MNS) > 1,5 x 10^9/L ve trombosit ≥ 100 x 10^9/L. 22. günde (ilk dozdan 21 gün sonra) veya bu günü takiben 48 saat içinde tam kan sayımı yapılmalıdır ve mutlak nötrofil sayısı 1,5 x 10^9/L ve trombosit sayısı 100 x 10^9/L' nin üzerine çıkana dek haftada bir tekrarlanmalıdır. Eğer herhangi bir tedavi kürü sırasında mutlak nötrofil sayısı < 1,0 x 10^9/L veya trombosit sayısı < 50 x 10^9/L altına düşerse, takip eden kürde doz düzeyi bir basamak (50 mg/m^2) azaltılmalıdır. Doz düzey basamakları, 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 ve 200 mg/m^2'dir. Önerilen en düşük doz 100 mg/m^2'dir.

Uygulama şekli:
Kapsüller oral yolla alınmalıdır. TEMOMİD verilmesini takiben kusma olursa, aynı gün içinde ikinci bir doz verilmemelidir.

- TEMOMİD aç karnına alınmalıdır (Yemekten en az bir saat önce).
- Kapsüller bir bardak su ile yutulmalıdır.
- Kapsüller açılmamalı veya çiğnenmemelidir.

- Doz mümkün olan minimum sayıda kapsül ile sağlanmalıdır.
- Kapsülün tahrip olması halinde, cilt ya da muköz membranların kapsülün toz içeriği ile temasından kaçınılmalıdır. Temas olduğu 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 TEMOMİD 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, TEMOMİD bu hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
3 yaşın altındaki çocuklarda TEMOMİD 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).
3 yaşın altındaki çocuklarda etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

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

4.3. Kontrendikasyonlar
TEMOMİD,
- 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).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

<u>*Fırsatçı enfeksiyonlar ve enfeksiyonların reaktivasyonu*</u>
TEMOMİD ile tedavi sırasında fırsatçı enfeksiyonlar (*Pneumocystis jirovecii* pnömonisi gibi) ve enfeksiyonların reaktivasyonu (hepatit B virüsü (HBV), sitomegalovirüs (CMV) gibi) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Pneumocystis jirovecii pnömonisi
Bir pilot çalışmada uzatılmış 42 günlük şemayla eşzamanlı olarak temozolomid ve radyoterapi alan hastaların *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) gelişimi yönünden özel bir riske sahip oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle, 42 günlük (maksimum 49 günlük) rejimde eş zamanlı

temozolomid ve radyoterapi alan bütün hastalara lenfosit sayısı ne olursa olsun PCP için profilaksi uygulanması gerekir. Lenfopeni ortaya çıkarsa, hastalar lenfopeni Evre ≤1'e gerileyinceye kadar profilaksiye devam etmelidir.

Temozolomidin, daha uzun süreli bir dozaj rejiminde kullanılması durumunda PCP görülme sıklığı artabilir. Ancak, temozolomid alan tüm hastalar, özellikle de steroid kullanan hastalar, doz rejimine bakılmaksızın PCP açısından yakından izlenmelidir. Özellikle deksametazon veya diğer steroidlerle birlikte temozolomid kullanan hastalarda ölümcül solunum yetmezliği vakaları rapor edilmiştir.

HBV
Ölümle sonuçlanan bazı vakalarda, hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonuna bağlı hepatit rapor edilmiştir. Pozitif hepatit B serolojisi olan hastalarda (aktif hastalığı olanlar da dahil) tedaviye başlanmadan önce karaciğer hastalığında uzmanlara danışılmalıdır. Tedavi sırasında hastalar izlenmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Herpetik meningoensefalit
Pazarlama sonrası vakalarda, eş zamanlı steroid kullanan vakalar dahil, radyoterapi ile birlikte temozolomid alan hastalarda herpetik meningoensefalit (ölümle sonuçlanan vakalar dahil) görülmüştür.

Hepatotoksisite
Temozolomid ile tedavi edilen hastalarda ölümcül karaciğer yetmezliği dahil olmak üzere karaciğer hasarı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tedaviye başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Bu testler anormal ise, hekimler temozolomide başlamadan önce ölümcül karaciğer yetmezliği potansiyeli dahil risk/yarar oranını değerlendirmelidir. 42 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 temozolomid tedavisiyle çok yaygın şekilde görülür. TEMOMİD uygulanmadan önce veya uygulandıktan sonra anti-emetik 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
TEMOMİD 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 karmaşıklaştırır. Tedaviden önce aşağıdaki laboratuvar parametreleri karşılanmalıdır: MNS $\geq$ 1,5 x 10^9/l ve trombosit sayısı $\geq$ 100 x 10^9/l. İlk dozdan 21 gün sonra (22. günde) veya o günden sonraki 48 saat içindetam kan sayımı yapılmalı ve MNS 1,5 x 10^9/l' nin üzerine ve trombosit sayısı 100 x 10^9/l'nin üzerine çıkıncaya kadar haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır. Herhangi bir kürde MNS 1,0 x 10^9/l'nin altına veya trombosit sayısı 50 x 10^9/l'nin altına düşerse bir sonraki kürde 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:
Üç yaşın altındaki çocuklarda temozolomid kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur. Daha büyük yaştaki 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 TEMOMİD kullanımında dikkatli olunmalıdır.

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

Erkek hastalar:
TEMOMİD ile tedavi edilen erkeklerin son dozu aldıktan sonra en az 3 ay süreyle çocuk sahibi olmamaları ve tedaviden önce spermlerin dondurularak korunması konusunda tavsiye almaları önerilir (bkz. Bölüm 4.6).

Laktoz:
TEMOMİD her bir kapsülde 68,19 mg laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Gün batımı sarısı:
Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Ayrı bir faz I çalışmada, ranitidinle birlikte temozolomid uygulaması temozolomidin emilim derecesinde ya da onun aktif metaboliti monometil triazenoimidazol karboksamide (MTIC) maruz

kalımda değişikliklere yol açmamıştır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, TEMOMİD alırken ve tedavinin tamamlanmasını takiben en az 6 ay boyunca hamilelikten kaçınmak için etkili doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
Temozolomid'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. 150 mg/m^2 temozolomid alan fare ve tavşanlarda yapılan klinik öncesi çalışmalarda teratojenite ve/veya fetal toksisite gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). TEMOMİD, gebe kadınlara verilmemelidir. Gebelikte kullanılması düşünülüyorsa, hasta fetusa yönelik potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi
Temozolomidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden TEMOMİD emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.
Üreme yeteneği/ Fertilite
Sıçan ve köpeklerde erkek üreme sisteminde toksisite gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Erkek fertilitesi
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 olmamalıdırlar ve temozolomid tedavisine bağlı geri dönüşsüz infertilite olasılığı nedeniyle tedaviden önce spermlerini dondurarak saklamaları (kriyokonservasyon) önerilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TEMOMİD 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 episodu) ve kendini sınırlayan tarzdadır veya standart antiemetik tedaviyle kolayca kontrol altına alınabilmiştir. Şiddetli bulantı ve kusma insidansı %4'dür.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi
Klinik çalışmalarda gözlenen ve temozolomid'in 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 (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 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.

Tablo 4. Temozolomid ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın:	Enfeksiyonlar, herpes zoster, farenjit[a], oral kandidiyazis
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, alkalen 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, duyusal 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:	Sağırlık[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, ağız kuruluğu
Hepato-bilier hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Karaciğer yetmezliği†, karaciğer hasarı, hepatit, kolestaz, hiperbilirübinemi
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:	Durumda ağırlaşma, rigor, yüzde ödem, dil renginde değişiklik, susama, diş hastalığı
Araştırmalar	
Yaygın:	Karaciğer enzimlerinde yükselme[j], vücut ağırlığında azalma, vücut ağırlığında artma
Yaygın olmayan:	Gama-glutamiltransferaz 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 duyusal nöropati ve periferik motor nöropatiyi içerir
[e] Görme bozukluğu ve göz hastalığını içerir
[f] Sağırlık, çift taraflı sağırlık, sensorinöral sağırlık ve tek taraflı sağırlığı 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:

Temozolamid 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 temozolomid 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), düzelme 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 10^9/l), tedavinin 1. küründe kadınlarda % 12, erkeklerde %5, trombositopeni (<20 x 10^9/l) ise kadınlarda %9 erkeklerde %3 olarak saptanmıştır. 400 rekürran 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 % 3'ünde görülürken erkeklerde bu oran % 0'dır. Evre 4 trombositopeni ise kadınların % 1'inde görülürken erkeklerde bu oran % 0'dır.

Pediyatrik popülasyon
Oral temozolomid nüks eden beyin sapı glioması veya nüks eden yüksek dereceli astrositoması olan pediyatrik hastalarda (3-18 yaş arası) 28 günde bir 5 gün boyunca uygulanan bir rejimde çalışılmıştır. Veriler sınırlı olmakla birlikte, çocuklardaki toleransın erişkinlerdekiler ile aynı olması beklenir. 3 yaşın altındaki çocuklarda temozolomidin güvenliliği belirlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Hastalarda 500, 750, 1000 ve 1250 mg/m^2'lik (5 gün boyunca kür başına toplam doz) dozlar klinik olarak incelenmiştir. Doz kısıtlayıcı toksisite hematolojik toksisitedir ve birçok dozda bildirilmiştir, fakat yüksek dozlarda daha şiddetli olması beklenir. Bir hastada 10,000 mg'lık (5 gün boyunca tek bir kürde toplam doz) doz aşımı yaşanmıştır. Bildirilen yan etkiler; pansitopeni, pireksi, çoklu organ yetmezliği ve ölümdür. 5 günden uzun (64 güne kadar) tedavide önerilen dozu almış hastalarda enfeksiyon ile birlikte ya da enfeksiyonsuz kemik iliği supresyonu bildirilmiş ve bazı vakalarda şiddetli ve uzun süreli olmuş ve ölüm ile sonuçlanmıştır. Doz

aşımı durumunda hematolojik inceleme gerekmektedir. Gerektiği takdirde destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar - Diğer alkilleyici ajanlar
ATC Kodu: L01AX03

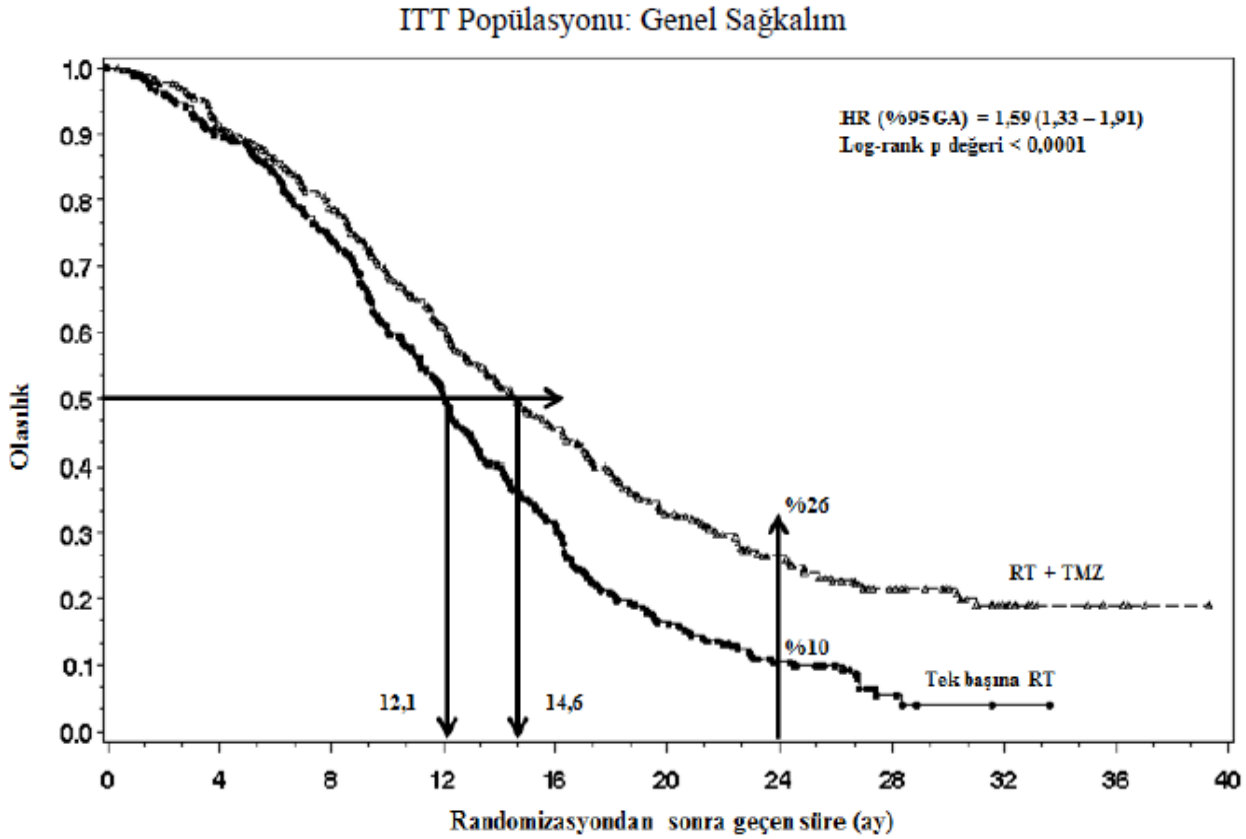
Etki mekanizması
Temozolomid fizyolojik pH'da hızlı bir kimyasal dönüşüm göstererek aktif bileşen olan monometil triazenoimidazol karboksamide (MTİK) dönüşen bir triazendir. MTİK'nin sitotoksisitesinin, primer olarak guaninin O^6 pozisyonunun alkilasyonundan ve ilaveten N^7 pozisyonunda alkilasyonundan ileri geldiği düşünülmektedir. Bunu takiben gelişen sitotoksik lezyonların, metil katılımının anormal onarımı ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiforme
Toplam 573 hasta temozolomid + RT (n=287) veya tek başına RT (n=286) almak üzere randomize edilmiştir. Temozolomid + RT kolundaki hastalar RT'nin ilk gününden itibaren RT'nin son gününe kadar 42 gün süreyle (maksimum 49 gün) günde bir kez eş zamanlı temozolomid (75 mg/m^2) almıştır. Bunu RT'nin bitiminden sonraki 4 haftadan başlayarak 6 küre kadar, 28 günlük her bir kürün 1-5. günlerinde verilen temozolomid monoterapisi (150- 200 mg/m^2) izlemiştir. Kontrol kolundaki hastalar yalnızca RT almıştır. RT ve kombine temozolomid tedavisi süresince *Pnemocytis jirovecii* pnömonisine (PCP) yönelik profilaksi gerekmiştir.

Tek başına RT kolundaki 282 hastadan 161'i (% 57) ve Temozolamid + RT kolundaki 277 hastadan 62'sine (% 22) takip döneminde kurtarıcı tedavi olarak Temozolamid 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 Temozolamid kolunun lehine < 0,0001'dir. Hesaplanan 2 yıl veya daha uzun süre hayatta kalma olasılığı (% 26'ya karşı % 10) RT + Temozolamid kolunda daha yüksektir. Yeni teşhis edilmiş glioblastoma multiformeli hastaların tedavisinde RT'ye eş zamanlı Temozolamid eklenmesi ve ardından Temozolamid 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 Temozolamid ile yürütülen iki klinik çalışmaya dayanmaktadır. Bunlardan biri 138 hastada (% 29'u daha önce kemoterapi almıştı) yürütülen karşılaştırmasız bir çalışma, diğeri ise toplam 225 hastada (% 67'si daha önce nitrozoüreye dayalı kemoterapi almıştı) yürütülen, Temozolamid'in 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). Karşılaştırmasız çalışmada 6 ayda PFS % 19, progresyonsuz medyan sağkalım süresi 2,1 ay ve medyan genel sağkalım 5,4 aydır. MR görüntülemelerine dayanan objektif yanıt oranı (ORR) %8'dir.

Randomize, aktif-kontrollü çalışmada Temozolamid 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). Temozolamid ve prokarbazin için medyan sağkalım süresi sırasıyla 7,34 ay ve 5,66 aydır (log sıra p = 0,33). Altı ayda, Temozolamid 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 Temozolamid lehinedir (KPS'nin <70'e gerilemesi veya en az 30 puan azalma). Bu son noktalarda progresyona kadar geçen medyan süreler prokarbazine kıyasla Temozolamid 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 Temozolamid 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 sonuçlarıyla benzerdir. Uygun nitelikteki histoloji popülasyonunda etkinlik sonuçları benzerdir. Radyolojik objektif yanıta ulaşılması veya progresyonsuz durumun korunması yaşam kalitesinin korunması veya iyileşmesiyle güçlü biçimde ilişkili bulunmuştur.

Pediyatrik hastalar:
Oral Temozolamid, 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. Temozolamid'e tolerans erişkinlerdekine benzerdir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler
Temozolomid fizyolojik pH'de esas olarak aktif tür olan 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboksamide (MTİK) kendiliğinden hidrolize olur. MTİK, pürin ve nükleik asit biyosentezinde bilinen bir ara madde olan 5-amino-imidazol-4-karboksamide (AİK) ve aktif alkilleyici tür olduğuna inanılan metilhidrazine kendiliğinden hidrolize olur. MTİK sitotoksisitesinin, esas olarak guaninin O^6 ve N^7 pozisyonlarında olmak üzere DNA alkillenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Temozolomid EAA'sına kıyasla MTİK ve AİK'ye maruz kalım sırasıyla ~%2,4 ve %23'tür. *İn 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). ^{14}C ile işaretlenmiş Temozolamid oral yolla uygulandıktan sonra ^{14}C'nin dozdan sonra 7 gün boyunca feçes ile ortalama atılım oranı % 0,8 bulunmuştur; bu oran tam emilimi gösterir.

Dağılım:
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/m^2'dir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 alkilleyici 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 kürlük sıçan çalışmasında meme karsinomları, deride keratoakantoma ve bazal hücreli adenomu içeren çeşitli neoplazmlar gözlenmiş ancak köpek çalışmalarında tümörler veya preneoplastik değişiklikler gözlenmemiştir. Sıçanların Temozolamid'in onkojenik etkilerine özellikle duyarlı olduğu anlaşılmaktadır ve ilk tümörler dozaja başlandıktan sonra 3 ay içinde görülmüştür. Bu latent dönem bir alkilleyici ajan için bile çok kısadır.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz anhidröz (sığır sütü kaynaklı)
Sodyum nişasta glikolat
Kolloidal anhidröz silika (Aerosil 200)
Kroskarmelloz sodyum (Acdisol)
Fumarik asit
Stearik asit
Jelatin (sığır kaynaklı)
Titanyum dioksit
Eritrosin
Günbatımı sarısı

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanamaz.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, beyaz plastik kapaklı renkli cam şişede 5 ve 20 kapsül.

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 ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"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

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No: 23
Bağcılar / İSTANBUL
Telefon: (0 212) 410 39 50
Faks: (0 212) 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI

232/74

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.06.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ