

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİDİZOL 250 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Temozolomid.....250.00 mg

Yardımcı madde(ler):

Susuz laktoz.....154.30 mg

Sodyum nişasta glikolat.....22.50 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Opak beyaz kapak ve 250 mg yazılı beyaz gövde içinde toz dolu sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MİDİZOL, birinci basamakta yeni tanı konmuş glioblastoma multiforme tedavisinde radyoterapi ile birlikte ve sonrasında endikedir.

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

MİDİZOL, metastatik malign melanomlu hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

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

MİDİZOL tedavisi hastalığın ilerlemesine kadar maksimum 2 yıl sürdürülebilir.

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli erişkin hastalar:

Eşzamanlı faz:

MİDİZOL, 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, MİDİZOL ile eş zamanlı dönem 42 günden 49 güne kadar sürdürülebilir:

- mutlak nötrofil sayısı $\geq 1.5 \times 10^9 /l$;
- trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9 /l$;
- ortak toksisite kriterleri (CTC) hematolojik olmayan toksisite \leq evre 1 (alopesi, bulantı ve kusma dışında).

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

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

Toksisite	TMZ Dozuna Ara Verilir ^a	TMZ Dozu Kesilir
Mutlak Nötrofil Sayısı	≥ 0.5 ve $< 1.5 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Trombosit Sayısı	≥ 10 ve $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC Hematolojik-Olmayan Toksisite (alopesi, bulantı ve kusma dışında)	CTC Evre 2	CTC Evre 3 veya 4

a: Eşzamanlı TMZ tedavisi aşağıdaki durumların tümü sağlandığı takdirde sürdürülebilir: mutlak nötrofil sayısı $\geq 1.5 \times 10^9/l$; trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC hematolojik olmayan toksisite \leq evre 1 (alopesi, bulantı ve kusma dışında).

TMZ = Temozolomid; CTC = Ortak Toksisite Kriterleri

Adjuvan Faz

MİDİZOL + Radyoterapi fazı tamamlandıktan 4 hafta sonra, MİDİZOL 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 MİDİZOL dozundan 21 gün sonra). MİDİZOL dozu **Tablo 3**’e göre azaltılmalı veya kesilmelidir.

Tablo 2 Adjuvan Tedavi için MİDİZOL 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 MİDİZOL Dozunun Azaltılması ve Kesilmesi

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

a: TMZ doz düzeyleri Tablo 2’te 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 = Temozolomid; CTC = Ortak Toksisite Kriterleri

Rekürren veya progresif glioması veya malign melanomu olan erişkin hastalar: MİDİZOL 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) $1.5 \times 10^9/l$ ’ye eşit veya bundan büyük olması ve trombosit sayısının $100 \times 10^9/l$ ’ye eşit veya bundan büyük olması gerekir. MİDİZOL için toksisiteye bağlı doz değişikliklerinin, en düşük mutlak nötrofil ve platelet sayılarına göre yapılması gerekmektedir.

Rekürren veya progresif glioması olan pediyatrik hastalar: Üç yaş ve daha büyük hastalarda MİDİZOL 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.

Rekürren veya progresif malign glioma veya malign melanomda doz değişiklikleri için laboratuvar parametreleri: İlacın dozunu ayarlamadan önce, aşağıdaki laboratuvar parametrelerinin mevcut olması gerekir: Mutlak nötrofil sayısı (MNS) $>1.5 \times 10^9/L$ ve trombosit $\geq 100 \times 10^9/L$. 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. MİDİZOL verilmesini takiben kusma olursa, aynı gün içinde ikinci bir doz verilmemelidir.

- MİDİZOL 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:

Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım:

Normal hepatik fonksiyonu olan hastalar ve hafif ya da orta dereceli hepatik disfonksiyonu olan hastalarda temozolomidin farmakokinetiği karşılaştırılabilir düzeydedir.

Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (Child-Pugh Sınıflaması: Kategori C) veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda MİDİZOL uygulanmasına ilişkin veriler mevcut değildir. Temozolomidin farmakokinetik özelliklerine dayanarak ağır karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz azaltımına gerek duyulmamaktadır. Ancak, MİDİZOL bu hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

3 yaşın altındaki çocuklarda MİDİZOL 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 MİDİZOL kullanımında dikkatli olunmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

MİDİZOL,

- 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

***Pneumocystis jirovecii* pnömonisi**

Bir pilot çalışmada uzatılmış 42 günlük şemayla eşzamanlı 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 eşzamanlı

MİDİZOL 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.

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 MİDİZOL tedavisiyle birlikte çok yaygın şekilde görülür. MİDİZOL uygulanmadan önce veya uygulandıktan sonra antiemetik tedavi uygulanabilir.

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli erişkin hastalar için:

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

Rekürren veya progresif malign glioması olan hastalar:

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

Laboratuvar parametreleri:

MİDİZOL ile tedavi edilen hastalar uzun süren pansitopeni dahil miyelosupresyon yaşayabilir; bu durum bazı vakalarda ölümlü 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 MİDİZOL kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur. Daha büyük yaşta çocuklarda ve ergenlerde deneyim çok sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1). 18 yaşın altındaki malign melanom hastalarında kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur.

Yaşlı hastalarda kullanım (70 yaş üzeri):

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

Erkek hastalar:

MİDİZOL ile tedavi edilen erkeklerin son dozu aldıktan sonraki 6. aya kadar çocuk sahibi olmamaları ve tedaviden önce spermlerin dondurularak korunması konusunda tavsiye alması önerilir (bkz. Bölüm 4.6).

Diğer:

MİDİZOL her dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

MİDİZOL 154.3 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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 kullanıldığında C_{maks} 'da %33'lük azalma ve EAA'da %9'lük azalma görülmüştür. C_{maks} 'daki değişimin klinik anlamlılığı bertaraf edilemeyeceğinden, MİDİZOL yemekle birlikte kullanılmamalıdır.

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).

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

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim alışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: D

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, MİDİZOL kullanımı sırasında gebeliği önlemek için etkili kontrasepsiyon kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

MİDİZOL'un 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). MİDİZOL, gebe kadınlara verilmemelidir. Gebelikte kullanılması düşünülüyorsa, hasta fetusa yönelik potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

MİDİZOL'un anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden MİDİZOL 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 erkeklere son dozu aldıktan sonra 6 aya kadar ocuk sahibi olmamaları ve temozolomid tedavisine bağlı geri dönüşsüz infertilite olasılığı nedeniyle tedaviden önce spermlerini dondurarak saklamaları (kriyokonservasyon) nerilmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MİDİZOL bitkinlik ve uyku hali nedeniyle araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hafif bir etki gösterebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışma deneyimi

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiforme için radyoterapi (RT) ile birlikte veya radyoterapiden sonra monoterapi olarak ya da nüks eden veya ilerleyen gliomalı hastalarda monoterapi şeklinde temozolomid ile tedavi edilen hastalarda rapor edilen çok yaygın istenmeyen reaksiyonlar olmuştur: bulantı, kusma, konstipasyon, anoreksi, baş ağrısı ve yorgunluk. Monoterapi alan yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli hastalarda konvülsiyonlar çok yaygın olarak bildirilmiştir. Radyoterapi ile eş zamanlı olarak ve monoterapi şeklinde temozolomid alan yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli hastalarda ve nüks eden gliomalı hastalarda döküntü çok yaygın olarak bildirilmiştir. Her iki endikasyonda hematolojik istenmeyen reaksiyonların çoğu yaygın veya çok yaygın biçimde rapor edilmiştir (Tablo 4 ve 5); her bir tablodan sonra Evre 3-4 laboratuvar bulgularının sıklığı sunulmaktadır.

Tablolarda istenmeyen etkiler 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.

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli hastalar:

Tablo 4'te yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli hastalarda eşzamanlı ve monoterapi tedavi fazları sırasında tedaviyle ortaya çıkan advers olaylar verilmektedir.

Tablo 4: Yeni tanı konmuş glioblastoma multiformeli hastalarda eşzamanlı ve monoterapi tedavi fazları sırasında tedaviyle ortaya çıkan olaylar		
Sistem Organ Sınıfı	TMZ + eş zamanlı radyoterapi n= 288*	TMZ monoterapisi n=244
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
Yaygın	Enfeksiyon, kandidiyaz oral, herpes simplex, farenjit, yara enfeksiyonu	Kandidiyazis oral, enfeksiyon
Yaygın olmayan		Herpes simplex, herpes zoster, influenza-benzeri semptomlar
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Yaygın	Lökopeni, lenfopeni, nötropeni, trombositopeni	Anemi, febril nötropeni, lökopeni, trombositopeni
Yaygın olmayan	Anemi, febril nötropeni	Lenfopeni, peteşi
Endokrin hastalıklar		
Yaygın olmayan	Cushingoid	Cushingoid
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Çok yaygın	Anoreksi	Anoreksi
Yaygın	Hiperglisemi, kilo kaybı	Kilo kaybı

Yaygın olmayan	Hipokalemi, alkali fosfataz artışı, kilo artışı	Hiperglisemi, kilo artışı
Psikiyatrik hastalıklar		
Yaygın	Anksiyete, emosyonel labilite, uykusuzluk	Anksiyete, depresyon, emosyonel labilite, uykusuzluk
Yaygın olmayan	Ajitasyon, apati, davranış bozukluğu, depresyon, halüsinasyon	Halüsinasyon, amnezi
Sinir sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	Baş ağrısı	Baş ağrısı, konvülsiyonlar
Yaygın	Afazi, denge bozukluğu, konsantrasyon bozukluğu, konfüzyon, bilinç halinde azalma, konvülsiyonlar, hafıza bozukluğu, nöropati, parestezi, uyku hali, konuşma bozukluğu, tremor, baş dönmesi	Afazi, denge bozukluğu, konsantrasyon bozukluğu, konfüzyon, disfazi, hemiparezi, hafıza bozukluğu, nörolojik bozukluk (NOS), nöropati, periferik nöropati, parestezi, uyku hali, konuşma bozukluğu, tremor, baş dönmesi
Yaygın olmayan	Ataksi, bilişsel bozukluk, disfazi, ekstrapiramidal bozukluk, yürüyüş anormalliği, hemiparezi, hiperestezi, hipoestezi, nörolojik bozukluk (NOS), periferik nöropati, status epilepticus	Ataksi, koordinasyon anormalliği, yürüyüş anormalliği, hemipleji, hiperestezi, duyuusal bozukluk
Göz hastalıkları		
Yaygın	Bulanık görme	Bulanık görme, diplopi, görme alanı defekti
Yaygın olmayan	Göz ağrısı, hemianopi, görme bozukluğu, görme keskinliğinde azalma, görme alanı defekti	Göz ağrısı, göz kuruluğu, görme keskinliğinde azalma
Kulak ve iç kulak hastalıkları		
Yaygın	İşitme bozukluğu	İşitme bozukluğu, tinnitus
Yaygın olmayan	Kulak ağrısı, hiperakuzi, tinnitus, otitis media	Sağırılık, kulak ağrısı, vertigo
Kardiyak hastalıklar		
Yaygın olmayan	Çarpıntı	
Vasküler hastalıklar		
Yaygın	Ödem, bacak ödemi, hemoraji	Bacak ödemi, hemoraji, derin ven trombozu
Yaygın olmayan	Hipertansiyon, serebral hemoraji	Ödem, periferik ödem, pulmoner embolizm
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		
Yaygın	Öksürük, dispne	Öksürük, dispne
Yaygın olmayan	Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazal konjesyon	Pnömoni, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit

Gastrointestinal hastalıklar		
Çok yaygın	Konstipasyon, bulantı, kusma	Konstipasyon, bulantı, kusma
Yaygın	Abdominal ağrı, diyare, dispepsi, disfaji, stomatit	Diyare, dispepsi, disfaji, ağız kuruluğu, stomatit
Yaygın olmayan		Abdominal distansiyon, fekal inkontinans, gastrointestinal bozukluk (NOS), gastroenterit, hemoroid
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Çok yaygın	Alopesi, döküntü	Alopesi, döküntü
Yaygın	Dermatit, deri kuruluğu, eritem, pruritus	Deri kuruluğu, pruritus
Yaygın olmayan	Fotosensitivite reaksiyonu, anormal pigmentasyon, deri soyulması	Eritem, anormal pigmentasyon, terlemede artış
Kas iskelet ve bağ dokusu hastalıkları		
Yaygın	Artralji, kas güçsüzlüğü	Artralji, kas iskelet ağrısı, miyalji, kas güçsüzlüğü
Yaygın olmayan	Sırt ağrısı, kas iskelet ağrısı, miyalji, miyopati	Sırt ağrısı, miyopati
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		
Yaygın	Sık idrara gitme, üriner inkontinans	Üriner inkontinans
Yaygın olmayan		Dizüri
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		
Yaygın olmayan	İmpotans	Amenore, meme ağrısı, menoraji, vajinal hemoraji, vajinit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Çok yaygın	Halsizlik (yorgunluk)	Halsizlik (yorgunluk)
Yaygın	Ateş, ağrı, alerjik reaksiyon, radyasyon hasarı, yüz ödemi, tat duyusu bozukluğu	Ateş, ağrı, alerjik reaksiyon, radyasyon hasarı, tat duyusu bozukluğu
Yaygın olmayan	Yüz kızarması, sıcak basması, asteni, mevcut durumda ağırlaşma, rigor, dilde renk değişimi, parosmi, susama	Asteni, mevcut durumda ağırlaşma, ağrı, rigor, diş bozukluğu, yüz ödemi
Araştırmalar		
Yaygın	ALT artışı	ALT artışı
Yaygın olmayan	Gamma GT artışı, hepatik enzimlerde artış, AST artışı	

*Yalnızca radyoterapi koluna randomize edilmiş olan bir hasta, temozolomid ve radyoterapi tedavisi almıştır.

Laboratuvar sonuçları:

Temozolomid dahil çoğu sitotoksik ajan için doz kısıtlayıcı olduğu bilinen miyelosüpresyon (nötropeni ve trombositopeni) gözlemlenmiştir. Eşzamanlı 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.

Rekürren veya progresif malign gliomalı hastalar:

Klinik çalışmalarda en sık görülen tedaviye bağlı istenmeyen etkiler gastrointestinal bozukluklar olup özel olarak bulantı (% 43) ve kusmadır (% 36). Bu etkiler genellikle evre 1 veya 2 düzeyinde olup (24 saatte 0-5 kusma episodü) ya kendini sınırlayan ya da standart antiemetik tedavi ile kolayca kontrol altına alınabilen etkilerdi. Şiddetli bulantı ve kusma insidansı % 4'tür.

Tablo 5'te rekürren ya da progresif malign gliomanın incelendiği klinik çalışmalarda ve temozolomidin pazara sunulmasından sonra rapor edilen advers reaksiyonlar sunulmaktadır.

Tablo 5. Rekürren ya da progresif malign glioması olan hastalarda advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Seyrek	PCP dahil olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlar
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok yaygın	Nötropeni ya da lenfopeni (Evre 3-4) Trombositopeni (Evre 3-4)
Yaygın olmayan	Pansitopeni, anemi (Evre 3-4), lökopeni
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın	Anoreksi
Yaygın	Kilo kaybı
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın	Baş ağrısı
Yaygın	Uyku hali, baş dönmesi, parestezi
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın	Dispne
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın	Kusma, mide bulantısı, konstipasyon
Yaygın	Diyare, abdominal ağrı, dispepsi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın	Deri döküntüsü, prurit, alopesi
Çok seyrek	Eritema multiforme, eritroderm, ürtiker, eksantem
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın	Yorgunluk

Yaygın	Ateş, asteni, rigor, kırıklık, ağrı, tat duyusunda anormallik
Çok seyrek	Anafilaksi de dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlar, anjiyoödem

Laboratuvar sonuçları:

Evre 3 veya 4 trombositopeni ve nötrojeni 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 nötrojeni 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 nötrojeni, (MNS < 500 hücre/mikrolitre), tedavinin 1. küründe kadınlarda % 12, erkeklerde %5, trombositopeni (< 20,000 hücre/mikrolitre) ise kadınlarda %9 erkeklerde %3 olarak saptanmıştır. 400 rekürren gliomalı hastayı içeren veri setinde, tedavinin ilk küründe Evre 4 nötrojeni 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, tedavisinin ilk küründe Evre 4 nötrojeni, 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 erişkinlerdeki ile aynı olması beklenir. Üç yaşın altındaki çocuklarda temozolomidin güvenliliği belirlenmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama sonrası kullanımda aşağıdaki ilave ciddi istenmeyen reaksiyonlar tespit edilmiştir:

Tablo 6. Pazarlama sonrası kullanımda temozolomid ile bildirilen olayların özeti*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok seyrek	Uzun süren pansitopeni, aplastik anemi [†]
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	
Çok seyrek	Miyelodisplastik sendrom (MDS), miyeloid lösemi dahil sekonder maligniteler

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Çok seyrek	İnterstisyel pnömonit/pnömonit, akciğer fibrozu, solunum yetmezliği†
Hepato-bilier hastalıklar*	
Yaygın	Karaciğer enzimlerinde yükselmeler
Yaygın olmayan	Hiperbilirubinemi, kolestaz, hepatit, karaciğer hasarı, karaciğer yetmezliği†
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok seyrek	Toksik epidermal nekroliz, Stevens- Johnson sendromu

†Ölümlerle sonuçlanan vakalar dahil.

*Klinik çalışmalara dayanan tahmini sıklıklar

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/m²'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. Gerekliği 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 karboksamidi (MTİK) dönüşen bir triazendir. MTİK'nin sitotoksitesininin, primer olarak guaninin O⁶ pozisyonununun alkilasyonundan ve ilaveten N⁷ pozisyonunda alkilasyondan ileri geldiği düşünülmektedir. Bunu takiben gelişen sitotoksik lezyonların, metil katılımının anormal onarımı ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

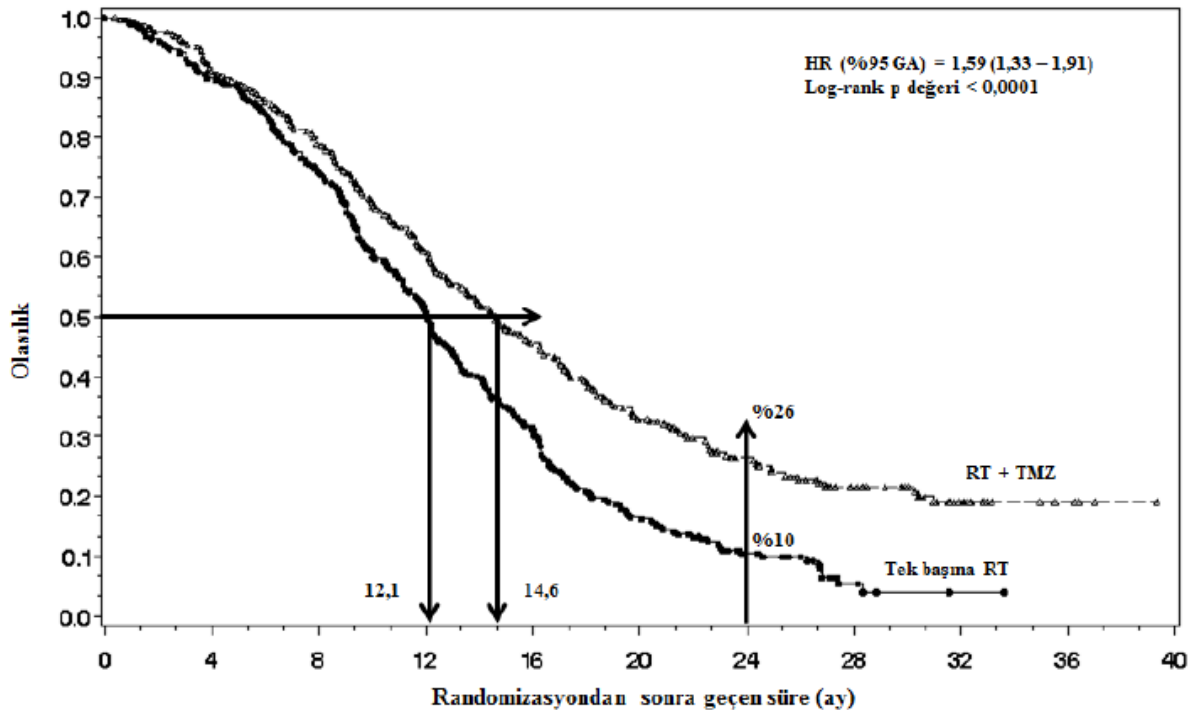
Yeni teşhis edilen glioblastoma multiforme

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/m²) 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/m²) izlemiştir. Kontrol kolundaki hastalar yalnızca RT almıştır. RT ve kombine temozolomid tedavisi süresince *Pneumocystis jirovecii* pnömonisine (PCP) yönelik profilaksi gerekmiştir.

Tek başına RT kolundaki 282 hastadan 161'i (% 57) ve Temozolomid + RT kolundaki 277 hastadan 62'sine (% 22) takip döneminde kurtarıcı tedavi olarak temozolomid 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 temozolomid kolunun lehine < 0.0001'dir. Hesaplanan 2 yıl veya daha uzun süre hayatta kalma olasılığı (% 26'ya karşı % 10) RT + Temozolomid kolunda daha yüksektir. Yeni teşhis edilmiş glioblastoma multiformeli hastaların tedavisinde RT'ye eş zamanlı temozolomid eklenmesi ve ardından temozolomid monoterapisi tek başına RT'ye kıyasla genel sağkalımda (OS) istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir (Şekil 1).

ITT Popülasyonu: Genel Sağkalım



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 temozolomid 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, temozolomidin 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 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 temozolomid 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 $p = 0.0063$). Temozolomid ve prokarbazin için medyan sağkalım süresi sırasıyla 7.34 ay ve 5.66 aydır (log sıra $p = 0.33$). Altı ayda, temozolomid 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 temozolomid lehinedir (KPS'nin < 70 'e gerilemesi veya en az 30 puan azalma). Bu son noktalarda progresyona kadar geçen medyan süreler prokarbazine kıyasla temozolomid 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 temozolomidin 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 yanıtı ulaşılması veya progresyonsuz durumun korunması yaşam kalitesinin korunması veya iyileşmesiyle güçlü biçimde ilişkili bulunmuştur.

Pediyatrik hastalar:

Oral temozolomid, 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. Temozolomide tolerans erişkinlerdekine benzerdir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Temozolomid fizyolojik pH'da 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 sitotoksitesinin, esas olarak guaninin O⁶ ve N⁷ pozisyonlarında olmak üzere DNA alkilenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Temozolomid EAA'sına kıyasla MTİK ve AİK'ye maruziyet sırasıyla ~%2.4 ve %23'tür. *In vivo* koşullarda MTİK'nin 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 temozolomid oral yolla uygulandıktan sonra ¹⁴C'nin dozdan sonra 7 gün boyunca feçes ile ortalama atılım oranı % 0.8 bulunmuştur; bu oran tam emilimi gösterir.

Dağılım:

Temozolomid proteine 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 ve eliminasyon:

Plazma yarılanma ömrü (t_{1/2}) yaklaşık 1.8 saattir. ¹⁴C'nin eliminasyonu esas olarak böbreklerde gerçekleşir. 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.

TMA (temozolomid karboksilik asit) tek önemli metabolittir ve TMA'nın idrarla atılımı, temozolomid dozunun % 3'ünden daha azını oluşturmuştur. TMA düzeylerinin ölçümüyle değerlendirilen sitokrom P450 (CYP450) aracılı metabolizma, temozolomidin plazma klerensine anlamlı bir katkıda bulunmamıştır; dolayısıyla temozolomid klerensinin klinik

olarak anlamlı bir dereceye kadar ilaç etkileşiminden etkilenmemesi veya temozolomid uygulamasının diğer ilaçların metabolizmasını değiştirmemesi gerekir.

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 güvenlilik verileri

Sıçanlar ve köpeklerde tek kürlük (5 gün dozaj, 23 günlük tedavisiz dönem), 3 ve 6 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. Lökosit 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 temozolomidin 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 Lenfosit (HPBL) kromozom aberasyonu testlerinin sonuçlarında pozitif bir mutajenik yanıt görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz laktoz

Sodyum nişasta glikolat

Kolloidal silikondioksit

Tartarik asit

Stearik asit

Jelatin kapsül bileşimi:

Titanyum dioksit

Jelatin

Baskı mürekkebi bileşimi:

Glaze şellak

Siyah demir oksit

Propilen glikol

Amonyum hidroksit (%28)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir kapsül OPA/Alüminyum/PVC folyo ve alüminyum folyodan oluşan blister içerisinde. Bir kutu içinde, 5 sert jelatin kapsül blister ambalajlarda sunulmaktadır.

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 yıkanmalıdır.

Herhangi bir kullanılmamış ürün ya da atık materyal, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır. Tercihen kilitli bir dolapta saklanmalıdır; Kazara yutulmaları, özellikle çocuklarda ölüme sebebiyet verebilir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/920

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
22.12.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ