

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİDİZOL 5 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Temozolomid.....5.00 mg

Yardımcı madde(ler):

Susuz laktoz.....132.80 mg

Sodyum nişasta glikolat.....7.50 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASOTİK FORM

Sert kapsül

Opak açık yeşil kapak ve 5 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 Hemaolojik-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/m² 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/m²,ye

yükseltilir. 2. kürde doz yükseltilmemişse sonraki kürlerde doz yükseltilmemelidir. Toksikite oluşmazsa, sonraki her kürün ilk 5 günü için günlük doz 200 mg/m² 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 (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 MİDİZOL Dozunun Azaltılması ve Kesilmesi

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

a: TMZ doz düzeyleri Tablo 3'te sıralanmıştır.

b: Dozun <100 mg/m²'ye düşürülmesi gerekirse veya dozun azaltılmasından sonra aynı evre 3 hematolojik olmayan toksisite (alopesi, bulantı, kusma dışında) oluşursa TMZ kesilmelidir.

TMZ = Temozolomid; CTC = Ortak Toksikite 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/m² dozunda verilir. Önceden kemoterapi uygulanmış hastalarda başlangıç dozu günde bir defa 150 mg/m² olup ikinci kürde eğer hematolojik toksisite yoksa bu doz günde 200 mg/m²'ye yükseltilir. Sonraki kürün birinci gününde mutlak nötrofil sayısının (MNS) 1.5 x 10⁹/l'ye eşit veya bundan büyük olması ve trombosit sayısının 100 x 10⁹/l'ye eşit veya bundan büyük olması gerekir. 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/m² dozunda verilir. Önceden kemoterapi uygulanmış pediyatrik hastalarda başlangıç dozu 5 gün süreyle günde bir defa 150 mg/m² olmalı ve hematolojik toksisite yoksa doz bir sonraki kürde 5 gün süreyle günde bir defa 200 mg/m²,ye yükseltilmelidir.

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 x 10⁹/L ve trombosit ≥ 100 x 10⁹/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 10⁹/L ve trombosit sayısı 100 x 10⁹/L'nin üzerine çıkana dek haftada bir tekrarlanmalıdır. Eğer herhangi bir tedavi kürü sırasında mutlak nötrofil sayısı < 1.0 x 10⁹/L veya trombosit sayısı < 50 x 10⁹/L altına düşerse, takip eden kürde doz düzeyi bir basamak (50 mg/m²) azaltılmalıdır. Doz düzey basamakları, 100 mg/m², 150 mg/m² ve 200 mg/m²'dir. Önerilen en düşük doz 100 mg/m²'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)

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

MİDİZOL ağır miyelosupresyonu olan hastalarda kontrendikedir.

Hamile veya çocuk emziren kadınlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Düşkün ya da başka bir hastalık veya enfeksiyonu olan Rekürren malign gliomalı hastalarda, MİDİZOL uygulama kararı, hasta için potansiyel fayda ve risk değerlendirmesine göre alınmalıdır.

Maligniteler

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

Pneumocystis carinii pnömonisi

Bir pilot çalışmada uzatılmış 42 günlük şemayla eşzamanlı MİDİZOL ve radyoterapi alan hastaların *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP) gelişmesi için özel bir riske sahip oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle, 42 günlük (maksimum 49 günlük) rejimde eşzamanlı MİDİZOL ve

radyoterapi alan bütün hastalar için lenfosit sayımından bağımsız olarak *Pneumocystis carinii* pnömonisi için profilaksi uygulanması gerekir.

Temozolomidin, daha uzun süreli doz rejimlerinde kullanılması durumunda, PCP görülme sıklığı artabilir. Ancak, temozolomid alan tüm hastalar, özellikle de steroid kullanan hastalar, doz rejimine bakılmaksızın PCP açısından yakından izlenmelidir.

Antiemetik tedavi

Bulantı ve kusma MİDİZOL tedavisiyle birlikte sıklıkla görülür ve bunun için aşağıda bir kılavuz verilmiştir:

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli erişkin hastalar için:

- eşzamanlı temozolomid başlangıç dozu için anti-emetik profilaksisi önerilmektedir,
- adjuvan faz sırasında anti-emetik profilaksisi kuvvetle önerilmektedir.

Rekürren veya progresif malign glioması olan hastalar:

Önceki tedavi kürlerinde şiddetli (evre 3 veya 4) kusması olan hastalarda antiemetik tedavi gerekebilir.

Laboratuvar parametreleri: Tedaviden önce aşağıdaki parametreler uygun değerlerde olmalıdır: MNS $\geq 1.5 \times 10^9/l$ ve trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9/l$. İlk dozdan 21 gün sonra (22. günde) veya o günden sonraki 48 saat içinde tam kan sayımı yapılmalı ve MNS $1.5 \times 10^9/l$ 'nin üzerine ve trombosit sayısı $100 \times 10^9/l$ 'nin üzerine çıkıncaya kadar haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır. Herhangi bir kürde MNS $1.0 \times 10^9/l$ 'nin altına veya trombosit sayısı $50 \times 10^9/l$ 'nin altına düşerse bir sonraki kürde doz 50 mg/m^2 oranında düşürülmelidir. 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:

Pediyatrik hastalarda güvenliliği tam olarak belirlenmemiştir.

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.

Yaşlı hastalarda kullanım:

70 yaş üstündeki yaşlı hastalarda genç hastalara göre nötropeni ve trombositopeni riski daha fazladır. Bu nedenle, yaşlı hastalarda MIDİZOL kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Erkek hastalar: MIDİZOL ile tedavi edilen erkeklerin son dozu aldıktan sonraki 6. aya kadar çocuk sahibi olmamaları ve tedaviden önce spermlerin dondurularak korunması konusunda danışmanlık alması önerilir. (Bkz. Bölüm 4.6)

Diğer:

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

MIDİZOL 132.8 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

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

Ayrı bir faz I çalışmada, ranitidinle birlikte MIDİZOL uygulaması temozolomidin absorpsiyon miktarında ya da onun aktif metaboliti monometil triazenoimidazol karboksamid (MTIC) maruziyetinde değişikliklere yol açmamıştır.

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

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

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

Temozolomidin diğer ilaçların metabolizması ya da eliminasyonu üzerine etkileri incelenmemiştir. Bununla beraber temozolomid karaciğerde metabolize edilmediği ve proteinlere dūřuk oranda bağlandığı için diğer ilaçların farmakokinetiğini etkilemesi muhtemel değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: D

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

Üreme potansiyeli olan kadınlarda MİDİZOL kullanımı sırasında ve MİDİZOL tedavisinin bitiminden sonraki 6 ayda gebelikten kaçınılması tavsiye edilmelidir.

Erkek hastalar

MİDİZOL alan erkek hastalarda da etkin kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Temozolomidin genotoksik etkileri olabilir. Bu nedenle temozolomid ile tedavi edilen erkeklere tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonraki 6 ay içinde ocuk yapmamaları ve temozolomid tedavisine bağlı geri dōnūřsüz infertilite olasılığı nedeniyle tedaviden önce spermlerini dondurarak saklamaları (kriyokonservasyon) önerilmelidir.

Gebelik dōnemi

MİDİZOL'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. MİDİZOL, gebe kadınlara verilmemelidir. Gebelikte kullanılması zorunluysa hasta fetusla ilgili potansiyel riskler konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dōnemi

MİDİZOL'un anne sūtüne geçip geçmediği bilinmediğinden MİDİZOL emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. İlacın kullanılması gerekiyorsa emzirmeyi kesmelidir.

Üreme yeteneği/ fertilitte

Fare ve tavşanlarda yapılan klinik öncesi çalışmalarda 150 mg/m² temozolomid, teratojenite ve/veya fetal toksisitesi bulunduğunu gōstermiřtir (Bkz. Bōlüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MİDİZOL ile tedavi edilen hastalarda, bitkinlik ve somnolans nedeniyle araç ve makine kullanımı yetisi bozulabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli hastalar:

Tablo 4'te yeni teşhis edilen glioblastoma multiformeli hastalarda eşzamanlı ve adjuvan tedavi fazları sırasında tedaviyle ortaya çıkan advers olaylar (klinik çalışmalar sırasında nedensellik belirlenmemiştir) verilmektedir. İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere listelenmiştir: 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.

Tablo 4: Temozolomid (TMZ) ve radyoterapi: Yeni tanı konmuş glioblastoma multiforme'li hastalarda eşzamanlı ve adjuvan tedavi sırasında tedaviyle ortaya çıkan olaylar		
Vücut Sistemi	TMZ + eş zamanlı radyoterapi n= 288*	TMZ adjuvan tedavi n=244
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar Yaygın: Yaygın olmayan:	Kandidiyaz oral, herpes simplex, enfeksiyon, farenjit, yara enfeksiyonu	Kandidiyaz oral, enfeksiyon Herpes simplex, herpes zoster, influenza-benzeri semptomlar
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları Yaygın: Yaygın olmayan:	Lökopeni, lenfopeni, nötropeni, trombositopeni Anemi, febril nötropeni	Anemi, febril nötropeni, lökopeni, trombositopeni Lenfopeni, peteşi
Endokrin bozukluklar Yaygın olmayan:	Cushingoid	Cushingoid
Metabolizma ve beslenme bozuklukları Çok yaygın: Yaygın:	Anoreksi Hiperglisemi, kilo verme	Anoreksi Kilo verme

Yaygın olmayan:	Hipokalemi, alkali fosfaraz artışı, kilo artışı	Hiperglisemi, kilo artışı
Psikiyatrik bozukluklar Yaygın:	Anksiyete, emosyonel labilite, uykusuzluk	Anksiyete, depresyon, emosyonel labilite, uykusuzluk
Yaygın olmayan:	Ajitasyon, apati, davranış bozukluğu, depresyon, halüsinasyon	Halüsinasyon, amnezi
Sinir sistemi bozuklukları Çok yaygın:	Baş ağrısı	Baş ağrısı, konvülsiyonlar
Yaygın:	Afazi, denge bozukluğu, konsantrasyon bozukluğu, konfüzyon, bilinç halinde azalma, konvülsiyonlar, hafıza bozukluğu, nöropati, parestezi, somnolans, konuşma bozukluğu, tremor, sersemlik	Afazi, denge bozukluğu, konsantrasyon bozukluğu, konfüzyon, disfazi, hemiparezi, hafıza bozukluğu, nörolojik bozukluk (NOS) nöropati, periferik nöropati, parestezi, somnolans, konuşma bozukluğu, tremor, sersemlik
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, duysal bozukluk
Göz bozuklukları 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 alanı azalması
Kulak ve labirent bozuklukları Yaygın:	İşitme azalması	İşitme azalması, tinnitus
Yaygın olmayan:	Kulak ağrısı, hiperakuzi, tinnitus, otitis media	Sağırılık, kulak ağrısı, vertigo
Kardiyak bozukluklar Yaygın olmayan:	Çarpıntı	
Vasküler bozukluklar 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 bozukluklar		
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 subkutan doku bozuklukları		
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 bozuklukları		
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 bozuklukları		
Yaygın:	Sık idrara gitme, üriner inkontinans	Üriner inkontinans
Yaygın olmayan:		Disüri
Üreme sistemi ve meme bozuklukları		

Yaygın olmayan:	İmpotans	Amenore, meme ağrısı, menoraji, vajinal hemoraji, vajinit
Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki durumlar		
Çok yaygın:	Halsizlik	Halsizlik
Yaygın:	Ateş, ağrı, alerjik reaksiyon, radyasyon hasarı, yüz ödemi, tat duyusu bozukluğu	Ateş, ağrı, alerjik reaksiyon, radyasyon hasarı, tat duyusu bozukluğu
Yaygın olmayan:	Yüz kızarması, sıcak basması, asteni, durumda ağırlaşma, rigor, dilde renk değişimi, parosmi, susama	Asteni, durumda ağırlaşma, ağrı, rigor, diz bozukluğu, yüz ödemi, tat duyusu bozukluğu
Araştırma		
Yaygın:	SGPT artışı	SGPT artışı
Yaygın olmayan:	Gamma GT artışı, hepatik enzimlerde artış, SGOT artışı	

*Radyoterapi koluna randomize edilmiş olan yalnız bir hasta, Temozolomid ve radyoterapi tedavisi almıştır.

Laboratuvar sonuçları:

MİDİZOL dahil çoğu sitotoksik ajan için doz kısıtlayıcı olduğu bilinen miyelosüpresyon (nötropeni ve trombositopeni) gözlemlenmiştir. Eşzamanlı ve adjuvan tedavi fazları için Laboratuvar anormallikleri ve advers olaylar kombine edildiğinde, nötropenik olaylar dahil evre 3 veya evre 4 nötrofil anormallikleri hastaların %8'inde gözlenmiştir. Trombositopenik olaylar dahil evre 3 veya evre 4 trombosit anormallikleri MİDİZOL alan hastaların % 14'ünde gözlenmiştir.

Rekürren veya progresif glioması veya malign melanomu olan erişkin hastalar:

Klinik çalışmalarda en sık görülen istenmeyen etki gastrointestinal bozukluklar olup özel olarak bulantı (% 43) ve kusmadır (% 36). Bu etkiler genellikle evre 1 veya 2 düzeyinde hafif veya orta şiddette olup (24 saatte 0-5 kusma episodü) ya kendini sınırlayan ya da standart antiemetik tedavi ile kolayca denetlenebilen etkilerdir. Şiddetli bulantı ve kusma insidansı % 4 tür.

Tablo 5'te Rekürren ya da progresif malign glioması olan hastalarda tedaviyle ortaya çıkan advers olaylar verilmiştir.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Seyrek:	PCP de dahil olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlar
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	
Çok yaygın:	Nötropeni ya da lenfopeni (3-4. derece) Trombositopeni (3-4. derece)
Yaygın olmayan:	Pansitopeni, anemi (3-4. derece), lökopeni
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	
Çok yaygın:	Anoreksi
Yaygın:	Kilo kaybı
Sinir sistemi bozuklukları	
Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Somnolans, baş dönmesi, parestezi
Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar	
Yaygın:	Dispne
Gastrointestinal bozukluklar	
Çok yaygın:	Kusma, mide bulantısı, kabızlık
Yaygın:	İshal, abdominal ağrı, dispepsi
Deri ve subkutan doku bozuklukları	
Yaygın:	Deri döküntüsü, prurit, alopesi
Çok seyrek:	Eritem multiform, eritroderm, ürtiker, eksantem
Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki durumlar	
Çok yaygın:	Yorgunluk
Yaygın:	Ateş, asteni, titremeler, halsizlik, ağrı, tat duygusunda anormallik
Çok seyrek:	Anafilaksi de dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlar, anjiyoödem

Laboratuvar sonuçları:

Evre 3 veya 4 trombositopeni ve nötropeni, sırasıyla glioma hastalarında %19 ve %17 oranında ve metastatik melanom hastalarında %20 ve %22 oranında bildirilmiştir. Bu durum sırasıyla glioma hastalarının %8 ve %4'ünde ve melanom hastalarının %3 ve %1.3'ünde MİDİZOL tedavisinin kesilmesini ve/veya hospitalizasyonu gerektirmiştir. Miyelosupresyon tahmin edilebilir olup (genellikle ilk birkaç kürde, en derin noktası 21 ve 28. günler arasında

görülmüş), düzelme hızlı ve genellikle 1-2 hafta içinde olmuştur. Kümülatif miyelosupresyona ilişkin kanıtlar gözlenmemiştir. Pansitopeni, lökopeni ve anemi de bildirilmiştir. Lenfopeni de oldukça sık bildirilmiştir.

Cinsiyet:

Bir klinik çalışmanın popülasyon farmakokinetik analizinde 101 kadın ve 169 erkek denekteki en düşük mutlak nötrofil sayısı ve 110 kadın ve 174 erkek denekteki en düşük mutlak trombosit sayısı kaydedilmiştir. Grad 4 nötropeni, (ANC < 500 hücre/ μ L), tedavinin 1. küründe kadınlarda % 12, erkeklerde %5, trombositopeni (< 20,000 hücre/ μ L) kadınlarda %9 erkeklerde %3 olarak saptanmıştır. 400 rekürren gliomalı deneği içeren veri setinde, tedavinin ilk küründe grad 4 nötropeni kadınların %8, erkeklerin %4'ünde gelişirken, grad 4 trombositopeni kadınların %8, erkeklerin ise %3'ünde gelişmiştir. Yeni glioblastoma multiforme tanısı konmuş 288 deneğin tedavisinin ilk küründe grad 4 nötropeni, kadınların %3'ünde görülürken erkeklerde bu oran %0'dır. Grad 4 trombositopeni ise kadınların %1'inde görülürken erkeklerde bu oran %0'dır.

Pazarlama Sonrası Deneyim:

- Antineoplastik ajanlar ve özellikle alkilleyici ajanlar, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve lösemi dahil sekonder malignitelerin olası riskleri ile ilişkilendirilmiştir.
- MIDİZOL içeren rejimlerle tedavi edilen hastalarda çok seyrek olarak miyelodisplastik sendrom (MDS) olguları ve miyeloid lösemi dahil sekonder maligniteler bildirilmiştir.
- Çok seyrek de olsa, aplastik anemi ile sonuçlanabilecek uzamış pansitopeni bildirilmiştir.
- Çok seyrek olarak toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu vakaları bildirilmiştir.
- Çok nadir olarak, intersitisyel pnömoni/pnömoni vakaları rapor edilmiştir.
- Eritema multiforme ve anaflaksi dahil alerjik reaksiyonlar çok seyrek olarak gözlenmiştir.
- Seyrek olarak Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP) gibi fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir.
- Karaciğer enzimlerinde yükselmeyi içeren hepatoksisite, hiperbilirubinemi, kolestaz ve hepatit vakaları bildirilmiştir.

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

500, 750, 1000 ve 1250 mg/m²'lik (kür başına 5 gün üzerinden total doz) dozlar klinik olarak incelenmiştir. Doz kısıtlayıcı toksisite hematolojik toksisitedir ve birçok dozda bildirilmiştir, fakat yüksek dozlarda daha şiddetli bir şekilde ortaya çıkabilir. Bir hastada 5 gün boyunca günde 2000 mg'lık doz aşımı yaşanmıştır. Bildirilen yan etkiler; pansitopeni, ateş, çoklu organ yetmezliği ve ölümdür. 5 günden fazla (64 güne kadar) tedavi gören bazı hastalarda enfeksiyon ile birlikte ya da enfeksiyonsuz, bazı vakalarda şiddetli ve uzun süren ve ölüm ile sonuçlanan kemik iliği supresyonu bildirilmiştir. Doz aşımı durumunda hematolojik inceleme gerekmektedir. Gerekliği takdirde destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer alkilleyici ajanlar

ATC Kodu: L01AX03

Temozolomid, antitümör aktiviteye sahip bir imidazotetrazin alkilleyici ajandır. Fizyolojik pH'da hızlı bir kimyasal dönüşüm göstererek aktif bileşen olan monometil triazenoimidazol karboksamide (MTIK) dönüşür. MTIK'nin sitotoksitesinin, primer olarak guaninin O⁶ pozisyonunun alkilasyonundan ve ilaveten N⁷ pozisyonunda alkilasyondan ileri geldiği düşünülmektedir. Bunu takiben gelişen sitotoksik lezyonların, metil ekinin anormal onarımı ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Pediyatrik hastalar:

Oral MİDİZOL, 28 günde bir 5 gün boyunca günlük olarak uygulanmış bir rejim içinde rekürren beyin sapı glioması ya da rekürren yüksek evreli astrositomu olan pediyatrik hastalarda (3-18 yaş) incelenmiştir. MİDİZOL'e tolerans erişkinlerdekine benzerdir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

MİDİZOL fizyolojik pH'de büyük oranda aktif tür olan 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboksamide (MTIC) kendiliğinden hidrolize olur. MTIC, pürin ve nükleik asit biyosentezinde bilinen bir ara bileşik olan 5-amino-imidazol-4-karboksamide (AIC) ve aktif alkilleyici tür olduğuna inanılan metilhidrazine kendiliğinden hidrolize olur. MTIC sitotoksitesinin, büyük oranda guaninin O⁶ ve N⁷ pozisyonlarında olmak üzere DNA alkilenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. MİDİZOL EAA'sına kıyasla MTIC ve AIC'ye maruziyet sırasıyla ~%2.4 ve %23'tür. *In vivoda* MTIC'nin t_{1/2}'si MİDİZOL'inkine (1.8 saat) benzerdir.

Emilim:

Preklinik veriler ve insanlarda yapılan PET çalışmaları, temozolomidin kan beyin bariyerini hızla geçtiğini ve beyin-omurilik sıvısında bulunduğunu düşündürmektedir. Beyin omurilik sıvısına penetrasyonu 1 hastada doğrulanmıştır ve temozolomidin eğri altında kalan alanına göre beyin omurilik sıvısı değeri plazmadakinin yaklaşık %30'u kadardır; bu bulgu hayvan verileriyle paraleldir. Erişkin hastalarda oral yoldan uygulandıktan sonra temozolomid hızla emilmekte ve dozdan sonra 20 dakika gibi kısa bir sürede doruk konsantrasyona erişmektedir (ortalama süre 0.5 ile 1.5 saat).

Dağılım:

Plazma klerensi, dağılım hacmi ve yarı-ömür dozdan bağımsızdır. Temozolomid proteine düşük oranda bağlanır (% 10-% 20) ve proteine yüksek oranda bağlanan ajanlarla etkileşmesi beklenmez.

Biyotransformasyon:

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 edilebilir doz (MTD) hem çocuklar hem de erişkinlerde kür başına 1000 mg/m² dir.

Eliminasyon:

Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 1.8 saattir. Eliminasyon esas olarak böbreklerde gerçekleşir. Oral uygulamayı takiben dozun ortalama % 5 - % 10'u 24 saat içinde idrarla değişmeden ve geriye kalanı ise 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC) veya tayin edilemeyen polar metabolitler şeklinde atılmaktadır. Plazma konsantrasyonu doza-bağımlı bir tarzda artmaktadır. ¹⁴C işaretli temozolomidin oral yoldan verilmesinden sonra ¹⁴C'nin dozdan 7 gün sonra dışkıyla atılımının ortalama % 0.8 oluşur, tümüyle absorbe edildiğini göstermektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Temozolomid ile fareler, sıçanlar ve köpeklerde tek dozluk toksisite çalışmaları yürütülmüştür. Oral yolan LD₅₀ dozları sıçanlarda (ortalama 1900 mg/m²) farelere (ortalama 1000 mg/m²) göre bir miktar daha yüksektir. Köpeklerde minimum letal doz 600 mg/m²'dir. Tek dozluk çalışmalarda toksisitenin klinik belirtileri ve ölüm genellikle geç ortaya çıkmaktadır. Bu durum, normalde daha hızlı çoğalarak organ fonksiyonunda genel kötüleşme ile sonuçlanan dokular üzerinde gecikmiş bir toksisiteyi yansıtmaktadır; toksisite, bir alkilleyici ajandan beklenen toksisite ile uyumludur.

Temozolomid oral uygulamayı takiben hızla emilir ve idrardan hızla elimine edilir. İnsanlarda terapötik doz düzeyindeki sistemik maruziyet, sıçan ve köpeklerle benzer düzeydedir. Tek kürlük (5-günlük doz, 23 günlük tedavisiz dönem), sıçan ve köpeklerde üç ve altı kürlük toksisite çalışmaları yürütülmüştür. Çoğul doz çalışmalarında toksisitenin primer hedefleri kemik iliği, lenforetiküler sistem, testisler ve gastrointestinal kanaldır. Temozolomid sıçan ve köpeklerde insanlara göre daha toksiktir. İnsanlarda iyi tolere edilen terapötik doz (200 mg/m²) sıçan ve köpeklerde çoğul dozları takiben minimum letal doza yakındır. Lökosit ve trombositlerin doza bağlı olarak azalmaları, gerek sıçan gerekse köpeklerde toksisitenin duyarlı birer göstergesidir. Dozun kesilmesinden sonraki aralarda hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik değişimlerin çoğunda anlamlı düzelme kanıtları gözlenmektedir. Altı kürlük sıçan çalışmasında gözlemlenen neoplazmlar meme karsinomu, deride keratokarsinom, bazal hücreli adenom ve çeşitli mezenkimal neoplazmlardır. Köpek çalışmalarında tümör veya preneoplastik değişimler gözlenmemiştir. Temozolomidin, alkilleyici ajan MTIC'in ön-ilacı olduğu dikkate alındığında, tümör yapıcı potansiyelinin olması beklenmedik bir durum değildir ve MTIC üretenler dahil başka alkilleyici ajanlarda da bu potansiyel gözlemlenmiştir. Sıçanlarda temozolomidin genel onkojenik potansiyelinin türe özgü olduğu ve diğer kemoterapötik ajanlardan anlamlı bir farkı olmadığı düşünülmektedir. Ames/Salmonella ve

İnsan Periferik Kan Lenfosit (HPBL) kromozom aberasyonu testlerinin sonuçlarında pozitif bir mutajenik yanıt görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz laktoz

Sodyum nişasta glikolat

Kolloidal silikondioksit

Tartarik asit

Stearik asit

Jelatin kapsül bileşimi:

Titanyum dioksit

Jelatin

İndigo-FD&C Mavi 2

Sarı demir oksit

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 saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir kapsül OPA/Alüminyum/PVC folyo ve alüminyum folyodan oluşan blister içerisindedir. 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 ve fazla yutulmaları, ölümcül durumlara 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)

2015/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

06.01.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ