

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide Actavis, 5 mg, kapsułki, twarde
Temozolomide Actavis, 20 mg, kapsułki, twarde
Temozolomide Actavis, 100 mg, kapsułki, twarde
Temozolomide Actavis, 140 mg, kapsułki, twarde
Temozolomide Actavis, 180 mg, kapsułki, twarde
Temozolomide Actavis, 250 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Temozolomide Actavis, 5 mg

Każda kapsułka twarda 5 mg zawiera 5 mg temozolomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 399,3 mg laktozy bezwodnej.

Temozolomide Actavis, 20 mg

Każda kapsułka twarda 20 mg zawiera 20 mg temozolomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 384,3 mg laktozy bezwodnej.

Temozolomide Actavis, 100 mg

Każda kapsułka twarda 100 mg zawiera 100 mg temozolomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 61,7 mg laktozy bezwodnej.

Temozolomide Actavis, 140 mg

Każda kapsułka twarda 140 mg zawiera 140 mg temozolomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 86,4 mg laktozy bezwodnej.

Temozolomide Actavis, 180 mg

Każda kapsułka twarda 180 mg zawiera 180 mg temozolomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 111,1 mg laktozy bezwodnej.

Temozolomide Actavis, 250 mg

Każda kapsułka twarda 250 mg zawiera 250 mg temozolomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 154,3 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Temozolomide Actavis, 5 mg

Kapsułki twarde 5 mg, mają rozmiar 0 (21,7 mm długości), biały, nieprzezroczysty korpus i nieprzezroczyste, zielone wieczko. Korpus ma nadrukowany czarnym tuszem napis „5”.

Temozolomide Actavis, 20 mg

Kapsułki twarde 20 mg, mają rozmiar 0 (21,7 mm długości), biały, nieprzezroczysty korpus i nieprzezroczyste, pomarańczowe wieczko. Korpus ma nadrukowany czarnym tuszem napis „20”.

Temozolomide Actavis, 100 mg

Kapsułki twarde 100 mg, mają rozmiar 0 (21,7 mm długości), biały, nieprzezroczysty korpus i nieprzezroczyste, purpurowe wieczko. Korpus ma nadrukowany czarnym tuszem napis „100”.

Temozolomide Actavis, 140 mg

Kapsułki twarde 140 mg, mają rozmiar 0 (21,7 mm długości), biały, nieprzezroczysty korpus i nieprzezroczyste, niebieskie wieczko. Korpus ma nadrukowany czarnym tuszem napis „140”.

Temozolomide Actavis, 180 mg

Kapsułki twarde 180 mg, mają rozmiar 0 (21,7 mm długości), biały, nieprzezroczysty korpus i nieprzezroczyste, czekoladowo-brązowe wieczko. Korpus ma nadrukowany czarnym tuszem napis „180”.

Temozolomide Actavis, 250 mg

Kapsułki twarde 250 mg, mają rozmiar 0 (21,7 mm długości), biały, nieprzezroczysty korpus i nieprzezroczyste, białe wieczko. Korpus ma nadrukowany czarnym tuszem napis „250”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Temozolomide Actavis jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią (RT), a następnie w monoterapii.
- dzieci w wieku od trzech lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, takim jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Temozolomide Actavis powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Można zastosować leczenie przeciwwymiotne (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo rozpoznanym glejakiem wielopostaciowym

Produkt leczniczy Temozolomide Actavis podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (faza leczenia skojarzonego), a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu (TMZ) w monoterapii (faza monoterapii).

Faza leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale raz w tygodniu należy rozważyć opóźnienie podania kolejnej dawki lub zaprzestanie podawania w oparciu o kryteria toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej. Leczenie temozolomidem można

kontynuować przez 42 dni (do 49 dni) fazy leczenia skojarzonego, jeśli spełnione są wszystkie wymienione warunki:

- całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- liczba płytek krwi wynosi $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna zgodnie z CTC (ang. *Common Toxicity Criteria - CTC*) \leq Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Podczas leczenia należy raz w tygodniu wykonywać pełne badanie krwi (morfologia). W fazie leczenia skojarzonego czasowe przerwanie lub całkowite zaprzestanie podawania temozolomidu powinno być dokonywane zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

<i>Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania temozolomidu (TMZ) podczas fazy leczenia skojarzonego z radioterapią</i>		
Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek krwi	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna zgodnie z CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	CTC Stopień 2.	CTC Stopień 3. lub 4.

^a Leczenie skojarzone temozolomidem można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; toksyczność pozahematologiczna zgodnie z CTC \leq Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Faza monoterapii

Cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego temozolomidem z radioterapią, rozpoczyna się monoterapię temozolomidem, podczas której podaje się do 6 cykli TMZ. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m^2 pc. raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m^2 pc., jeśli toksyczność pozahematologiczna zgodnie z CTC w czasie 1. cyklu była \leq Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy jej zwiększać w kolejnych cyklach. Dawka, raz zwiększona do 200 mg/m^2 pc. na dobę, jest stosowana w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. Podczas monoterapii zmniejszanie dawki lub zaprzestanie podawania produktu należy prowadzić zgodnie z wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

Podczas leczenia należy wykonać pełne badanie krwi (morfologia) w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki temozolomidu). Dawkę temozolomidu należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu, kierując się danymi zawartymi w Tabeli 3.

<i>Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w fazie monoterapii</i>		
Poziom dawki	Dawka (mg/m^2 pc. na dobę)	Uwagi
-1	100	Zmniejszenie dawki z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka podawana podczas 1. cyklu
1	200	Dawka podawana podczas 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczności

<i>Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia temozolomidem w fazie monoterapii</i>		
Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	<1,0 x 10 ⁹ /l	patrz przypis b
Liczba płytek krwi	<50 x 10 ⁹ /l	patrz przypis b
Toksyczność pozahematologiczna zgodnie z CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3. wg CTC	Stopień 4. ^b wg CTC

^a poziomy dawki temozolomidu są wymienione w Tabeli 2.

^b należy zaprzestać podawania temozolomidu jeśli:

- poziom dawki -1 (100 mg/m² pc.) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność
- po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Dorośli i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom, którzy nie byli wcześniej poddawani chemioterapii temozolomid podaje się doustnie w dawce 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (łącznie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii dawka początkowa wynosi 150 mg/m² pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m² pc. raz na dobę przez 5 dni, o ile nie wystąpi toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych, temozolomid stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Doświadczenie ze stosowania leku u tych dzieci jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1). Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Farmakokinetyka temozolomidu u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego jest porównywalna. Brak danych dotyczących stosowania TMZ u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa) lub z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości temozolomidu, konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby lub zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania jest mało prawdopodobna. Jednakże, należy zachować ostrożność podczas stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza danych farmakokinetycznych populacji pacjentów w wieku 19-78 lat wskazuje, że wiek nie ma wpływu na klirens temozolomidu. Jednakże, u pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat) może występować zwiększone ryzyko neutropenii i trombocytopenii (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Temozolomide Actavis w postaci kapsułek twardych należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody, nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki produktu tego samego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia oportunistyczne i reaktywacja zakażeń

Podczas leczenia temozolomidem obserwowano zakażenia oportunistyczne (takie jak zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*) i reaktywację zakażeń (np. wirusami zapalenia wątroby typu B lub cytomegalii) (patrz punkt 4.8).

Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego, 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali temozolomid w skojarzeniu z radioterapią, byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. pneumocystis pneumonia - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni), niezależnie od liczby limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia, profilaktykę stosuje się do czasu uzyskania limfopenii \leq stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy uważnie obserwować wszystkich pacjentów przyjmujących temozolomid, w szczególności pacjentów leczonych steroidami, w kierunku rozwoju PCP, niezależnie od stosowanego schematu leczenia. Zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem u pacjentów przyjmujących temozolomid, w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby na skutek reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach skutkującego zgonem pacjenta. W przypadku pacjentów z dodatnimi wynikami badań serologicznych w celu wykrycia obecności wirusa zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby), przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się z ekspertem w dziedzinie chorób wątroby. Podczas leczenia pacjentów należy monitorować i wdrażać odpowiednie postępowanie.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych temozolomidem zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolności wątroby, zakończonej zgonem (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Jeśli ich wyniki nie są prawidłowe, przed rozpoczęciem leczenia temozolomidem, lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka leczenia, w tym możliwości wystąpienia niewydolności wątroby zakończonej zgonem. U pacjentów przechodzących 42-dniowy cykl leczenia, testy czynnościowe wątroby należy powtórzyć w połowie cyklu. U wszystkich pacjentów testy czynnościowe wątroby należy wykonać po zakończeniu każdego cyklu leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły istotne nieprawidłowości czynności wątroby, lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia. Toksyczne uszkodzenie wątroby

wywołane temozolomidem może wystąpić po kilku tygodniach lub nawet po dłuższym czasie po ostatnim leczeniu temozolomidem.

Nowotwory złośliwe

Bardzo rzadko obserwowano przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory złośliwe, w tym białaczkę szpikową (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwwymiotne

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem temozolomidem. Leczenie przeciwwymiotne może być wdrożone przed lub po podaniu temozolomidu.

Pacjenci z nowo rozpoznanym glejakiem wielopostaciowym

Profilaktyczne leczenie przeciwwymiotne jest zalecane przed podaniem pierwszej dawki temozolomidu w fazie leczenia skojarzonego i jest bardzo wskazane w fazie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Pacjenci, u których podczas poprzednich cykli leczenia występowały ciężkie wymioty (Stopień 3. lub 4.) mogą wymagać leczenia przeciwwymiotnego.

Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych temozolomidem może wystąpić zahamowanie czynności szpiku kostnego, w tym długotrwała pancytopenia, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej, czasami ze skutkiem śmiertelnym. W niektórych przypadkach ocenę komplikuje jednoczesne podawanie produktów leczniczych wiązanych z występowaniem niedokrwistości aplastycznej, w tym karbamazepiny, fenytoiny oraz sulfametoksazolu/ trimetoprymu. Przed podaniem leku, wartości poniższych parametrów laboratoryjnych muszą spełniać następujące kryteria: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. Należy wykonać pełną morfologię krwi w 22. dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, a następnie oznaczać ją co tydzień, do czasu, gdy całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregoś z cykli chemioterapii całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się do $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 mg/m² pc., 150 mg/m² pc., i 200 mg/m² pc. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m² pc.

Dzieci i młodzież

Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu temozolomidu u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (>70 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i trombocytopenii wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania temozolomidu u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u mężczyzn

Należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, aby nie starali się o dziecko podczas leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia oraz że powinni zasięgnąć porady dotyczącej kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W pojedynczym badaniu klinicznym fazy I podanie temozolomidu z ranitydyną nie miało wpływu na stopień wchłaniania temozolomidu lub narażenie na jego aktywny metabolit monometylotriazenoimidazolokarboksyamid (MTIC).

Podawanie temozolomidu z pokarmem powodowało zmniejszenie C_{max} o 33% i wartości pola pod krzywą (AUC) o 9%. Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany C_{max} mają znaczenie kliniczne, produkt Temozolomide Actavis nie powinien być przyjmowany z pokarmem.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w II fazie badań klinicznych stwierdzono, że jednoczesne podawanie z deksametazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondansetronem, antagonistami receptora H_2 lub fenobarbitem nie zmieniało klirensu temozolomidu. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym powodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu temozolomidu.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu temozolomidu na metabolizm lub eliminację innych produktów leczniczych. Jednakże ze względu na to, że temozolomid nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł mieć wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie temozolomidu w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko w grupie dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu Temozolomide Actavis u kobiet w ciąży. Jeżeli rozważane jest stosowanie produktu podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy temozolomid przenika do mleka matki. Dlatego należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia temozolomidem.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu.

Płodność męska

Temozolomid może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że powinni unikać starania się o dziecko podczas leczenia i przez 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki TMZ, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej leczeniem temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Temozolomid wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może powodować zmęczenie i senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie z badań klinicznych

U pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym leczonych temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią, lub w monoterapii u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę lub progresję, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy i zmęczenie. U pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym otrzymujących monoterapię bardzo często występowały drgawki. Wysypka bardzo często występowała u pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym otrzymujących temozolomid równocześnie z radioterapią oraz w monoterapii, często natomiast występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę. Większość hematologicznych działań niepożądanych zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach (Tabela 4. i 5.); częstość występowania odchyleń parametrów hematologicznych stopnia 3. i 4. jest prezentowana po każdej tabeli.

W tabelach, działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. Częstość została zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nowo rozpoznany glejak wielopostaciowy

W Tabeli 4. zebrano zdarzenia niepożądane występujące w fazie leczenia skojarzonego i w fazie monoterapii u pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym.

<i>Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w fazie leczenia skojarzonego i w fazie monoterapii u pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym</i>		
Klasyfikacja układów i narządów	Temozolomid w skojarzeniu z radioterapią n=288*	Monoterapia temozolomidem n=224
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często:	Zakażenie, opryszczka zwykła, zakażenie rany, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej	Zakażenie, kandydoza jamy ustnej
Niezbyt często:		Opryszczka zwykła, półpasiec, objawy grypopodobne
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Często:	Neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia	Gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia
Niezbyt często:	Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość	Limfopenia, wybroczyny

Zaburzenia endokrynologiczne		
Niezbyt często:	Objawy przypominające zespół Cushinga	Objawy przypominające zespół Cushinga
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często:	Jadłowstręt	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie masy ciała	Hiperglikemia, zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne		
Często:	Lęk, chwiejność emocjonalna, bezsenność	Lęk, depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność
Niezbyt często:	Pobudzenie, apatia, zaburzenia zachowania, depresja, omamy	Omamy, amnezja
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często:	Ból głowy	Drgawki, ból głowy
Często:	Drgawki, zaburzenia świadomości, senność, afazja, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, splątanie, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, neuropatia, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczny, afazja, zaburzenia równowagi, senność splątanie, zawroty głowy, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, dysfazja, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia, neuropatia obwodowa, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, zaburzenia pozapiramidowe, niedowład połowiczny, ataksja, zaburzenia funkcji poznawczych, dysfazja, zaburzenia chodu, przeczulica, niedoczulica, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	Porażenie połowiczne, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodu, przeczulica, zaburzenia czucia
Zaburzenia oka		
Często:	Niewyraźne widzenie	Ubytek pola widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często:	Niedowidzenie połowiczne, zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia widzenia, ubytek pola widzenia, ból oka	Zmniejszenie ostrości widzenia, ból oka, suchość oka
Zaburzenia ucha i błędnika		
Często:	Zaburzenia słuchu	Zaburzenia słuchu, szумы uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szумы uszne, nadwrażliwość na dźwięki, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból ucha
Zaburzenia serca		
Niezbyt często:	Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyń		

Często:	Krwotok, obrzęk, obrzęk nóg	Krwotok, zakrzepica żył głębokich, obrzęk nóg
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nadeśnienie	Zatorowość płucna, obrzęk, obrzęki obwodowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Często:	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel
Niezbyt często:	Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa	Zapalenie płuc, zapalenie zatok, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często:	Zaparcie, nudności, wymioty	Zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie stolca, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nieokreślone), zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, guzki krwawnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często:	Wysypka, łysienie	Wysypka, łysienie
Często:	Zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, świąd	Suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, zaburzenia pigmentacji	Rumień, zaburzenia pigmentacji, nasiloną potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Często:	Oslabienie mięśni, ból stawów	Oslabienie mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Niezbyt często:	Miopatia, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni	Miopatia, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu	Nietrzymanie moczu
Niezbyt często:		Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Niezbyt często:	Impotencja	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często:	Zmęczenie	Zmęczenie
Często:	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, obrzęk twarzy, ból, zaburzenia smaku	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, ból, zaburzenia smaku

Niezbyt często:	Astenia, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca, pogorszenie stanu pacjenta, dreszcze, przebarwienie języka, omamy węchowe, uczucie pragnienia	Astenia, obrzęk twarzy, ból, pogorszenie stanu pacjenta, dreszcze, choroby zębów
Badania diagnostyczne		
Często:	Zwiększenie aktywności AlAT	Zwiększenie aktywności AlAT
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności gamma GT i AspAT	

*Pacjent randomizowany do grupy leczonej tylko radioterapią, otrzymywał temozolomid i radioterapię.

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu nieprawidłowych wyników laboratoryjnych i działań niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że nieprawidłowości dotyczące granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. i 4., w tym neutropenia wystąpiły u 8% pacjentów. Nieprawidłowości dotyczące płytek krwi stopnia 3. i 4. obserwowano u 14% pacjentów otrzymujących temozolomid.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Podczas badań klinicznych najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (43%) i wymioty (36%). Objawy te wykazywały zwykle stopień nasilenia 1. lub 2. (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i ustępowały samoistnie albo były szybko opanowywane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabela 5. obejmuje działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych dotyczących wznowy lub progresji glejaka złośliwego oraz po wprowadzeniu temozolomidu do obrotu.

<i>Tabela 5. Działania niepożądane u pacjentów z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję</i>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Neutropenia lub limfopenia (stopień 3.-4.), trombocytopenia (stopień 3.-4.)
Niezbyt często:	Pancytopenia, niedokrwistość (stopień 3.-4.), leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy
Często:	Senność, zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	

Bardzo często:	Wymioty, nudności, zaparcie
Często:	Biegunka, ból brzucha, dyspepsja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka, świąd, łysienie
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, erytrodermia, pokrzywka, osutka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, astenia, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku
Bardzo rzadko:	Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy

Wyniki badań laboratoryjnych

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19% i 17% pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia temozolomidem odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Zahamowanie czynności szpiku kostnego było do przewidzenia (występowało zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem między dniem 21. i dniem 28.) i ustępowało szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie obserwowano oznak kumulacji zahamowania czynności szpiku. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacji w badaniach klinicznych uczestniczyło 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił spadek liczby neutrofilów obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u których wystąpił spadek liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC $<0,5 \times 10^9/l$) - 12% u kobiet w porównaniu do 5% u mężczyzn, oraz trombocytopenii ($<20 \times 10^9/l$) - 9% u kobiet w porównaniu do 3% u mężczyzn. Zgodnie z danymi dotyczącymi 400 chorych z nawracającym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet w porównaniu do 4% u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet w porównaniu do 3% u mężczyzn w czasie pierwszego cyklu terapii. W badaniu z udziałem 288 pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym w pierwszym cyklu terapii neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3% kobiet w porównaniu do 0% u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1% kobiet w porównaniu do 0% u mężczyzn.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży (w wieku 3–18 lat) z nawracającym glejakiem pnia mózgu lub nawracającym wysoko złośliwym gwiaździakiem, badano schemat podawania doustnego temozolamidu codziennie przez 5 dni co 28 dni. Choć ilość danych jest ograniczona, wydaje się, że tolerancja u dzieci powinna być taka sama jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania temozolamidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Doświadczenie uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące dodatkowe ciężkie działania niepożądane zostały zidentyfikowane podczas stosowania leku po wprowadzeniu do obrotu:

Tabela 6. Podsumowanie zdarzeń związanych ze stosowaniem temozolamidu, odnotowanych po wprowadzeniu go do obrotu*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

Niezbyt często:	zakażenie wirusem cytomegalii, reaktywacja zakażenia, takiego jak zakażenie wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B†
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko:	długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna†
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Bardzo rzadko:	zespół mielodysplastyczny (MDS), wtórne nowotwory złośliwe, w tym białaczka szpikowa
Zaburzenia endokrynologiczne*	
Niezbyt często:	moczówka prosta
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko:	śródmiażdżowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, niewydolność oddechowa†
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Niezbyt często:	hiperbilirubinemia, cholestaza, zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, niewydolność wątroby†
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko:	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona

*Zdarzenia zaklasyfikowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i stosowaniem produktu po wprowadzeniu go do obrotu

† W tym przypadki zakończone zgonem

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1 000 i 1 250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w czasie 5 dni). Toksyczność hematologiczna ograniczała wielkość dawki i obserwowano ją po podaniu każdej dawki, ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę wynoszącą 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, przyjęta w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i zgon. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę przez dłużej niż 5 dni (do 64 dni). U tych pacjentów obserwowano mielosupresję z zakażeniami lub bez zakażeń, w niektórych przypadkach była ona ciężka i długotrwała i prowadziła do zgonu. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe - Inne leki alkilujące, kod ATC: L01A X03

Mechanizm działania

Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylotriazenoimidazolokarboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O⁶ guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N⁷. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia obejmują przypuszczalnie błędną naprawę adduktu metylowego.

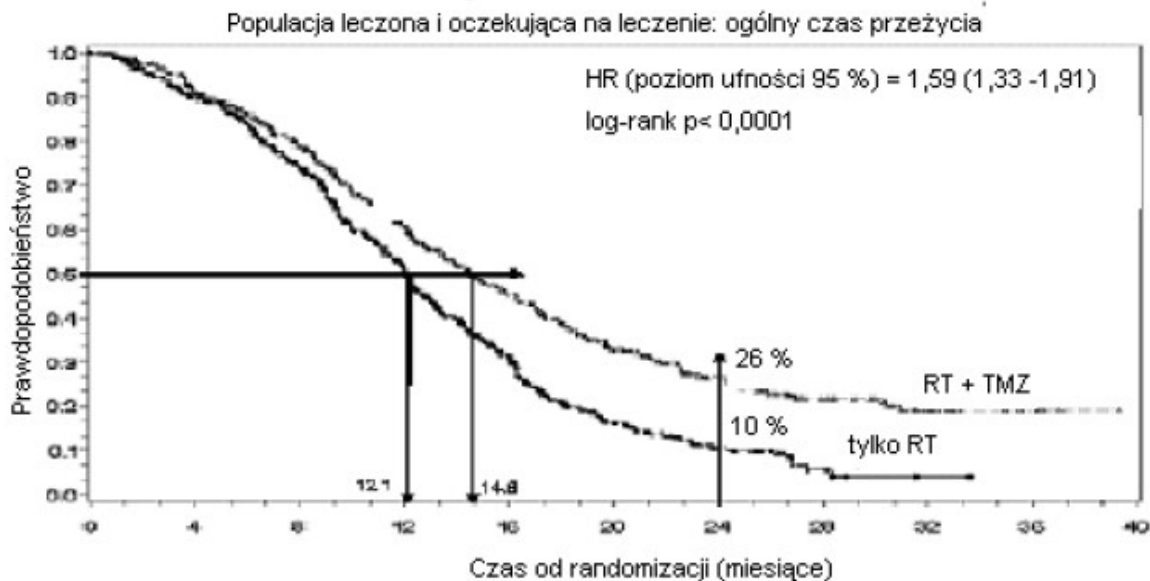
Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nowo rozpoznany glejak wielopostaciowy

Pięciuset siedemdziesięciu trzech pacjentów randomizowano do grupy leczonej temozolomidem i radioterapią (n=287) lub do grupy leczonej samą radioterapią (n=286). Przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni), zaczynając od pierwszego dnia radioterapii do czasu jej zakończenia, pacjenci z grupy leczonej temozolomidem i radioterapią otrzymywali temozolomid (75 mg/m² pc.) raz na dobę. Następnie w 4. tygodniu po zakończeniu radioterapii rozpoczynano monoterapię temozolomidem (150-200 mg/m² pc). Temozolomid podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Stosowano do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko radioterapię. W czasie radioterapii skojarzonej z leczeniem temozolomidem konieczna była profilaktyka zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

W czasie obserwacji po zakończeniu badania temozolomid podawano jako leczenie ratujące życie 161 pacjentom spośród 282 pacjentów (57%) z grupy leczonej tylko radioterapią i 62 pacjentom spośród 277 pacjentów (22%) z grupy leczonej temozolomidem i radioterapią.

Współczynnik ryzyka (ang. Hazard Ratio - HR) dotyczący ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (przedział ufności 95% dla HR=1,33 -1,91) z log-rank p <0,0001 na korzyść pacjentów leczonych temozolomidem. Oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26% vs 10%) jest większe dla grupy leczonej radioterapią i temozolomidem. Skojarzenie radioterapii z podawaniem temozolomidu, a następnie zastosowanie monoterapii temozolomidem w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym powoduje statystycznie istotne zwiększenie ogólnego czasu przeżycia w porównaniu do stosowania samej radioterapii (Rys. 1).



Rys. 1. Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia (dla populacji intent-to-treat)

Wyniki badania nie były zgodne z wynikami w podgrupie pacjentów w złym stanie ogólnym (WHO PS=2, n=70), w której to podgrupie ogólny czas przeżycia i czas do wystąpienia progresji były podobne w obu ramionach badania. Jednak nie obserwowano nieakceptowalnego zagrożenia w tej grupie pacjentów.

Wznowa lub progresja glejaka złośliwego

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofskiego [KPS] ≥ 70), z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i radioterapii pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których temozolomid podawano doustnie. Jedno z tych badań było badaniem nieporównawczym z udziałem 138 pacjentów (29% otrzymywało wcześniej chemioterapię). W drugim randomizowanym, aktywnie kontrolowanym badaniu w grupie 225 pacjentów (67% poddano wcześniej chemioterapii nitrozomocznikiem) porównywano skuteczność temozolomidu i prokarbazyny. W obu badaniach podstawowym kryterium (pierwszorzędownym punktem końcowym) był wolny od progresji czas przeżycia (ang. Progression-free survival - PFS), który określono na podstawie analizy obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) lub pogorszenia objawów neurologicznych. W badaniu nieporównawczym PFS po 6. miesiącach wynosił 19%, mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana całkowitego przeżycia 5,4 miesiąca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8%.

W badaniu randomizowanym z aktywną kontrolą po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla temozolomidu niż prokarbazyny (odpowiednio 21% i 8%, chi-kwadrat $p=0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (log-rank $p=0,0063$). Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla temozolomidu i prokarbazyny (log-rank $p=0,33$).

Po 6. miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej temozolomid (60%) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44%) (chi-kwadrat $p=0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, wykazano korzystny efekt, gdy KPS wynosił ≥ 80 .

Wyniki dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu neurologicznego wykazują przewagę temozolomidu wobec prokarbazyny, podobnie jak dane dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego (KPS < 70 lub spadek o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (log-rank $p < 0,01$ do 0,03).

Wznowa gwiazdziaka anaplastycznego

W wielośrodkowym, prospektywnym badaniu fazy II, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stosowania temozolomidu w leczeniu pacjentów z gwiazdziakiem anaplastycznym, u których wystąpiła pierwsza wznowa, przeżycie wolne od progresji po 6. miesiącach obserwowano u 46% pacjentów. Mediana PFS (wolnego od progresji czasu przeżycia) wynosiła 5,4 miesiąca. Mediana całkowitego przeżycia wynosiła 14,6 miesiąca. Na podstawie oceny ogólnych wyników, stopień odpowiedzi na leczenie w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem), n=162 wynosił 35% (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. Wolny od objawów 6-miesięczny czas przeżycia, dla całej badanej populacji wynosił 44% z medianą czasu przeżycia wolnego od objawów wynoszącą 4,6 miesiąca, co jest wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od progresji. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji, wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji było ściśle skorelowane z utrzymaniem jakości życia lub jej poprawą.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych temozolomid podawano doustnie przez 5 dni, co 28 dni dzieciom (w wieku 3-18 lat) z nawracającym glejakiem pnia mózgu, lub nawracającym gwiazdziakiem o wysokim stopniu złośliwości. Tolerancja leczenia temozolomidem była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

TMZ ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH, początkowo do aktywnego związku 3-metylo (triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC samoistnie hydrolizuje do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), znanego związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasów nukleinowych, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O⁶ i N⁷ guaniny. Porównując do AUC temozolomidu, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4% i 23%. *In vivo*, t_{1/2} MTIC jest podobne do okresu półtrwania temozolomidu i wynosi 1,8 godziny.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom, temozolomid ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając stężenie maksymalne już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym znakowanego ¹⁴C temozolomidu, średnie wydalanie ¹⁴C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8%, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

Temozolomid w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (10% do 20%), w związku z czym nie przewiduje się interakcji temozolomidu z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami.

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że temozolomid przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie temozolomidu do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wyniosło około 30% AUC oznaczonego w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania (t_{1/2}) w osoczu wynosi około 1,8 godziny, a główną drogą wydalania ¹⁴C są nerki. Po podaniu doustnym około 5% do 10% podanej dawki leku jest wykrywane w moczu w ciągu 24 godzin w stanie niezmiennym, natomiast pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC) oraz niezidentyfikowanych metabolitów

polarnych.

Stężenie w osoczu zwiększa się w zależności od dawki. Klirens osoczowy, objętość dystrybucji i okres półtrwania są niezależne od dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Analiza farmakokinetyki populacyjnej temozolomidu wykazała, że klirens osoczowy temozolomidu był niezależny od wieku, czynności nerek lub palenia tytoniu. W innym badaniu farmakokinetycznym stwierdzono, że osoczowe profile farmakokinetyczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby były podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

U dzieci i młodzieży, wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednakże maksymalna tolerowana dawka (MTD) wynosiła 1 000 mg/m² pc. na 1 cykl chemioterapii, zarówno u dzieci jak i dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni przerwy), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra, układ pokarmowy, a po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60% do 100% badanych szczurów i psów występowało zwyrodnienie siatkówki. Większość efektów toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem niepożądanych zdarzeń dotyczących układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siatkówki. Jednak, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siatkówki mieściły się w zakresie dawek śmiertelnych oraz nie stwierdzono porównywalnych efektów w czasie badań klinicznych uznano, że spostrzeżenie to nie ma znaczenia klinicznego.

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zależne od dawki zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi. U szczurów w czasie badania obejmującego 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rogowiak kolczystokomórkowy skóry, gruczolak podstawnkomórkowy, natomiast w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Szczury wydają się być szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie temozolomidu, a pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

Wyniki testów Ames (salmonella) i aberracji chromosomowych ludzkich limfocytów krwi obwodowej (ang. Human Peripheral Blood Lymphocyte - HPBL) dały pozytywną odpowiedź mutagenną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna
krzemionka koloidalna bezwodna
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
kwas winowy
kwas stearynowy

Otoczka kapsułki - korpus:

żelatyna

tytanu dwutlenek (E 171)

Otoczka kapsułki – wieczko:

Temozolomide Actavis, 5 mg

żelatyna

tytanu dwutlenek (E 171)

żelaza tlenek żółty (E 172)

indygotyna (E 132)

Temozolomide Actavis, 20 mg

żelatyna

tytanu dwutlenek (E 171)

żelaza tlenek czerwony (E 172)

żelaza tlenek żółty (E 172)

Temozolomide Actavis, 100 mg

żelatyna

tytanu dwutlenek (E 171)

żelaza tlenek czerwony (E 172)

indygotyna (E 132)

Temozolomide Actavis, 140 mg

żelatyna

tytanu dwutlenek (E 171)

indygotyna (E 132)

Temozolomide Actavis, 180 mg

żelatyna

tytanu dwutlenek (E 171)

żelaza tlenek czerwony (E 172)

żelaza tlenek żółty (E 172)

żelaza tlenek czarny (E 172)

Temozolomide Actavis, 250 mg

żelatyna

tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz do nadruku:

szelak

makrogol

stężony roztwór amoniaku

potasu wodorotlenek

żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Butelka

2 lata

Saszetka

5 mg: 18 miesięcy
20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg: 2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Saszetka

5 mg: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg i 250 mg: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka

Biała, kwadratowa, nieprzezroczysta butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) o pojemności 75 ml, z naciskanym zamknięciem z polipropylenu (PP) zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca zwitek z poliestru i środek pochłaniający wilgoć.

5 kapsulek w jednej butelce.

Saszetka

Saszetki z: Papieru/LDPE/Aluminium/Etylenu i kwasu akrylowego kopolimeru (50 g/m² / 10 g/m² / 20 µm / 30 g/m²). Każda saszetka zawiera 1 kapsułkę twardą i umieszczona jest w pudełku tekturowym. Każde pudełko tekturowe może zawierać 5 lub 20 saszetek.

Pudełko tekturowe zawiera 5 lub 20 saszetek (1 kapsułka w saszetce).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie należy otwierać kapsulek. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu produktu Temozolomide Actavis ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast i całkowicie zmyć proszek za pomocą wody i mydła.

Pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania kapsulek w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie produktu może spowodować śmierć dziecka.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Temozolomide Actavis, 5 mg: 22239
Temozolomide Actavis, 20 mg: 22240
Temozolomide Actavis, 100 mg: 22241
Temozolomide Actavis, 140 mg: 22242
Temozolomide Actavis, 180 mg: 22243
Temozolomide Actavis, 250 mg: 22244

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 grudnia 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.02.2016