

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.
Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.
Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.
Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.
Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.
Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 399,3 mg laktozy bezwodnej.
Każda kapsułka twarda zawiera 384,3 mg laktozy bezwodnej.
Każda kapsułka twarda zawiera 61,7 mg laktozy bezwodnej.
Każda kapsułka twarda zawiera 86,4 mg laktozy bezwodnej.
Każda kapsułka twarda zawiera 111,1 mg laktozy bezwodnej.
Każda kapsułka twarda zawiera 154,3 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Temozolomide Glenmark, 5 mg: kapsułki twarde żelatynowe w rozmiarze 0, mają zielone wieczko i białą dolną część. Na dolnej części nadrukowana jest czarnym tuszem liczba 5.

Temozolomide Glenmark, 20 mg: kapsułki twarde żelatynowe w rozmiarze 0, mają pomarańczowe wieczko i białą dolną część. Na dolnej części nadrukowana jest czarnym tuszem liczba 20.

Temozolomide Glenmark, 100 mg: kapsułki twarde żelatynowe w rozmiarze 0, mają fioletowe wieczko i białą dolną część. Na dolnej części nadrukowana jest czarnym tuszem liczba 100.

Temozolomide Glenmark, 140 mg: kapsułki twarde żelatynowe w rozmiarze 0, mają niebieskie wieczko i białą dolną część. Na dolnej części nadrukowana jest czarnym tuszem liczba 140.

Temozolomide Glenmark, 180 mg: kapsułki twarde żelatynowe w rozmiarze 0, mają czekoladowo-brązowe wieczko i białą dolną część. Na dolnej części nadrukowana jest czarnym tuszem liczba 180.

Temozolomide Glenmark, 250 mg: kapsułki twarde żelatynowe w rozmiarze 0, mają białe wieczko i białą dolną część. Na dolnej części nadrukowana jest czarnym tuszem liczba 250.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide Glenmark jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii
- dzieci od 3 lat, młodzieży oraz dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu nowotworów mózgu.

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Produkt Temozolomide Glenmark podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego) a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu (TMZ) w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

TMZ 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 biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania TMZ. Skojarzone leczenie TMZ można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni), jeśli są spełnione wszystkie wymienione warunki:

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

W czasie leczenia należy raz w tygodniu wykonywać badania krwi (morfologia z rozmazem). Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

<i>Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania TMZ w czasie skojarzonego leczenia radioterapią i TMZ</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	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

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

Okres monoterapii

Cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego TMZ i radioterapią, rozpoczyna się monoterapię TMZ, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m² pc. raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu produktu. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m² pc., o ile toksyczność pozahematologiczna wg CTC w czasie 1. cyklu była ≤ Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do 200 mg/m² pc. na dobę dawka jest stosowana w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

W czasie leczenia należy wykonywać badania krwi (morfologia z rozmazem) w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki TMZ). Dawkę należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu, kierując się danymi zawartymi w Tabeli 3.

Poziom dawki	Dawka TMZ (mg/m ² pc./dobę)	Uwagi
-1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczności

Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	$< 1,0 \times 10^9/l$	patrz odsyłacz b pod tabelą
Liczba płytek	$< 50 \times 10^9/l$	patrz odsyłacz b pod tabelą
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3.	Stopień 4. ^b

a: poziom dawki TMZ wymieniony w Tabeli 2.

b: należy przerwać podawanie TMZ, jeśli:

- poziom dawki -1 (100 mg/m² pc.) w dalszym ciągu powoduje dużą toksyczność
- po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

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

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie poddawanym wcześniej chemioterapii TMZ podaje się lek doustnie w dawce 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanym wcześniej chemioterapii początkowa dawka 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 pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych TMZ stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. U tych dzieci dane te są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci z niewydolnością wątroby i nerek

Farmakokinetyka TMZ była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Brak danych dotyczących stosowania TMZ u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C Childa) oraz z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości TMZ mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednak, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania TMZ 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 TMZ. Jednak u pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat) może występować zwiększone ryzyko neutropenii i trombocytopenii (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde należy podawać na czczo.

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

Jeśli po podaniu produktu wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

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 spowodowane *Pneumocystis jirovecii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali TMZ w skojarzeniu z radioterapią byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii carinii pneumonia* - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ w skojarzeniu z radioterapią w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu powrotu limfopenii do stopnia ≤ 1 .

Częstość występowania PCP może być większa, gdy TMZ stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednak, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów, bez względu na schemat

stosowania TMZ, czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych równocześnie steroidami. U pacjentów stosujących TMZ, w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami, zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem.

Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią, w tym podczas jednoczesnego stosowania steroidów, obserwowano przypadki opryszczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (w tym także przypadki śmiertelne).

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby na skutek reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach skutkującego zgonem pacjenta. U 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 obserwować i wdrażać odpowiednie postępowanie.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych TMZ (patrz punkt 4.8) stwierdzano uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność wątroby zakończoną zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Jeśli ich wyniki nie są prawidłowe, przed rozpoczęciem leczenia TMZ lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka leczenia TMZ, 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. Toksyczność TMZ w stosunku do wątroby może wystąpić po kilku tygodniach lub nawet po dłuższym czasie po ostatnim leczeniu TMZ.

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 TMZ. Leczenie przeciwwymiotne można zastosować przed lub po podaniu TMZ.

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Zaleca się, aby leki przeciwwymiotne były podane w leczeniu skojarzonym przed zastosowaniem pierwszej dawki TMZ. Bardzo wskazane jest, aby były podane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych TMZ może wystąpić zahamowanie czynności szpiku, w tym z długotrwałą pancytopenią, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej, czasem prowadzącą do śmierci.

W niektórych przypadkach ocenę komplikuje jednoczesne podawanie leków stosowanych w terapii niedokrwistości aplastycznej, w tym karbamazepiny, fenytoiny oraz sulfametoksazolu/trimetoprymu. Przed podaniem produktu wartości następujących parametrów laboratoryjnych muszą wynosić: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22. dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki produktu) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać co tydzień, do czasu, gdy całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregoś z cykli chemioterapii całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu chemioterapii dawkę należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują $100 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ pc.}$, $150 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ pc.}$ i $200 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ pc.}$ Najmniejszą zalecaną dawką jest $100 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ pc.}$

Dzieci i młodzież

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko neutropenii i trombocytopenii wydaje się być większe w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania TMZ u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u mężczyzn

Należy poinformować mężczyzn leczonych TMZ, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i w okresie 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki TMZ, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W pojedynczym badaniu klinicznym fazy I, podanie TMZ z ranitydyną nie miało wpływu na stopień wchłaniania temozolomidu lub ekspozycję na jego aktywny metabolit monometylo-triazenoimidazolo-karboksamid (MTIC).

Podanie TMZ z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości 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 Glenmark nie powinien być stosowany z pokarmem.

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

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

Stosowanie TMZ w skojarzeniu z innymi lekami mioelosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących ciężarnych kobiet. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących TMZ w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkadzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde u kobiet w ciąży. Jeżeli rozważa się konieczność stosowania produktu podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy TMZ przenika do mleka matki; dlatego należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia TMZ.

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Płodność męska

TMZ może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych TMZ, że powinni unikać poczęcia dziecka aż do 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki TMZ oraz, że powinni zasięgnąć porady dotyczącej kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia TMZ.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

TMZ wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na zmęczenie i senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych TMZ jednocześnie z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią, lub w monoterapii u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi w tych grupach były: nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy i zmęczenie. Drgawki bardzo często występowały u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących TMZ w monoterapii. Wysypka bardzo często występowała u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących TMZ równocześnie z radioterapią lub w monoterapii, a często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę. Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach (Tabela 4 i 5). Prezentowane są one po każdej z tabeli.

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania. Częstość uporządkowano wg następującej konwencji: 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 $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

W Tabeli 4 zebrano działania niepożądane występujące w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym.

<i>Tabela 4. Działania niepożądane występujące w czasie leczenia skojarzonego i monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym</i>		
Klasyfikacja układów i narządów	TMZ w skojarzeniu z radioterapią n=288*	Monoterapia TMZ n=224
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często:	Zakażenia, opryszczka zwykła (<i>Herpes simplex</i>), zakażenie ran, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia, kandydoza jamy ustnej
Niezbyt często:		Opryszczka zwykła (<i>Herpes simplex</i>), półpasiec (<i>Herpes zoster</i>), 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, labilność emocjonalna, bezsenność	Lęk, depresja, labilność emocjonalna, bezsenność
Niezbyt często:	Pobudzenie, apatia, zaburzenia zachowania, depresja, omamy	Omamy, amnezja
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często:	Ból głowy	Drgawki, ból głowy
Często:	Drgawki, zmniejszenie świadomości, senność, afazja, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, splątanie, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, neuropatia, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczy, 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 połowiczy, ataksja, zaburzenia	Porażenie połowicze, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodzenia,

Tabela 4. Działania niepożądane występujące w czasie leczenia skojarzonego i monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Klasyfikacja układów i narządów	TMZ w skojarzeniu z radioterapią n=288*	Monoterapia TMZ n=224
	zdolności poznawczej, dysfazja, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia
Zaburzenia oka		
Często:	Niewyraźne widzenie	Ubytki w polu widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często:	Niedowidzenie połowicze, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia widzenia, ubytki w polu widzenia, ból gałki ocznej	Zmniejszenie ostrości wzroku, ból gałki ocznej, suchość gałki ocznej
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 naczyniowe		
Często:	Krwotok, obrzęk, obrzęk nóg	Krwotok, zakrzepica żył głębokich, obrzęk nóg
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nadciśnienie	Zator tętnicy płucnej, 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 żołądka, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie żołądka, biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nieokreślone), zapalenie 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, nasilenie pocenia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		

<i>Tabela 4. Działania niepożądane występujące w czasie leczenia skojarzonego i monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym</i>		
Klasyfikacja układów i narządów	TMZ w skojarzeniu z radioterapią n=288*	Monoterapia TMZ n=224
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 miesiączkowy, 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 skóry, uderzenia gorąca, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, przebarwienie języka, omamy węchowe, pragnienie	Astenia, obrzęk twarzy, ból, pogorszenie stanu ogólnego, 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 TMZ i radioterapię.

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym TMZ. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia liczby neutrofilów w stopniu 3. i 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia liczby trombocytów w stopniu 3. i 4., w tym trombocytopenia, wystąpiły u 14% pacjentów otrzymujących TMZ.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądka i jelit, 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 zgłaszane w czasie badań klinicznych glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję i po wprowadzeniu TMZ 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 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:	Bóle 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, bóle brzuszne, 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:	Uczucie zmęczenia
Często:	Gorączka, osłabienie, uczucie sztywności mięśni, 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 TMZ odpowiednio u 8% i 4% pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli w dniach największego nasilenia (nadir) między dniem 21. i dniem 28.), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki w populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilii oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u których wystąpił nadir 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 x 10⁹/l) - 12% u kobiet w porównaniu do 5% u mężczyzn oraz trombocytopenii (< 20 x 10⁹/l) - 9% u kobiet w porównaniu do 3% u mężczyzn. Według danych uzyskanych u 400 pacjentów z nawrotem glejaka, 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 zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym, 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 w pierwszym cyklu terapii.

Dzieci i młodzież

Badano skutki podawania doustnego TMZ u dzieci i młodzieży (w wieku 3–18 lat) z nawracającym glejakiem pnia mózgu lub nawracającym wysoko złośliwym gwiaździakiem, według schematu obejmującego podawanie TMZ 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 TMZ u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Doświadczenie uzyskane po wprowadzeniu do obrotu

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

<i>Tabela 6. Podsumowanie zdarzeń związanych ze stosowaniem temozolomidu, odnotowanych po wprowadzeniu go do obrotu</i>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	
Niezbyt często	zakażenie wirusem cytomegalii, reaktywacja zakażeń takich jak wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B [†] , <u>zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (w tym przypadki śmiertelne)</u>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko:	długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna [†]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Bardzo rzadko:	zespół mielodysplastyczny, nowotwory złośliwe wtórne, 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:	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona

[†] W tym przypadki zakończone zgonem

- Częstość oszacowana na podstawie badań klinicznych

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

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1 000 i 1 250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki. Obserwowano ją po podaniu każdej dawki, ale uważa się, że ma ona cięższy przebieg po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął większą niż zalecaną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu podana w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Zgłaszano przypadki, w których pacjenci przyjmowali zalecaną dawkę dłużej niż przez 5 dni leczenia (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W razie przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

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 monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (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 przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktów metylowych.

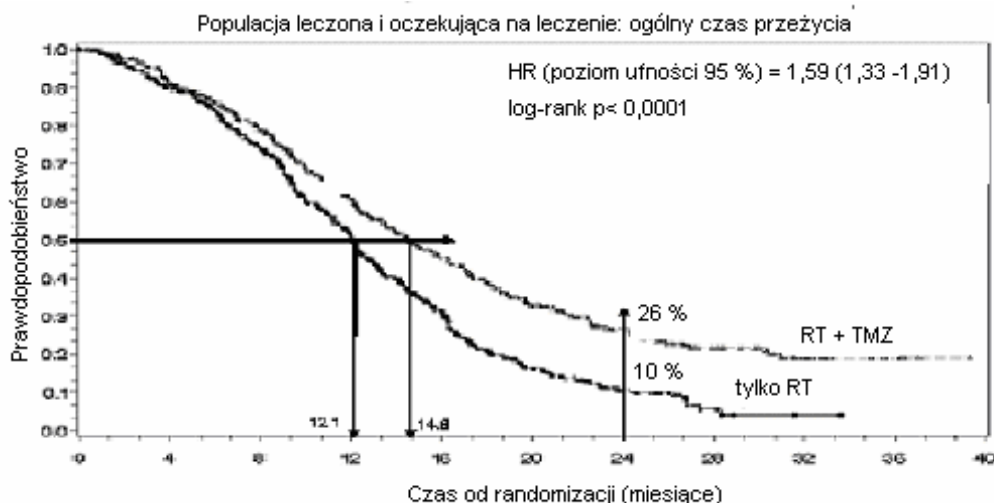
Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów randomizowano do grupy leczonej TMZ i radioterapią (n=287) lub do grupy leczonej samą radioterapią (n=286). Pacjenci z grupy leczonej TMZ i radioterapią przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni) otrzymywali TMZ (75 mg/m² pc.) raz na dobę zaczynając od pierwszego dnia radioterapii do czasu jej zakończenia. Następnie po 4 tygodniach od zakończenia radioterapii rozpoczynano monoterapię TMZ (150 – 200 mg/m² pc.). TMZ 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 z TMZ konieczna była profilaktyka zapalenia płuc wywołwanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

W okresie kontynuacji leczenia TMZ 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 TMZ i radioterapią.

Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio – HR) ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (poziom ufności 95% dla HR=1,33 –1,91) z log rank p < 0,0001 na korzyść pacjentów leczonych TMZ. Oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26% w porównaniu do 10%) jest większe dla grupy leczonej radioterapią i TMZ. Leczenie radioterapią i TMZ, a następnie zastosowanie monoterapii TMZ u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym powoduje statystycznie istotne zwiększenie ogólnego czasu przeżycia w porównaniu do stosowania samej radioterapii (Rycina 1).



Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia dla populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

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 grupach badania. Jednak, nie obserwowano nie dającego się zaakceptować zagrożenie w tej grupie pacjentów.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofskiego [KPS] ≥ 70), wykazującym progresję lub wznowę po zabiegu chirurgicznym i radioterapii, pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których TMZ podawano doustnie. Jedno z tych badań było badaniem nieporównawczym przeprowadzonym w grupie 138 pacjentów (29% otrzymywało wcześniej chemioterapię). Drugie badanie było randomizowanym badaniem z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, w którym w grupie 225 pacjentów (67% poddano wcześniej chemioterapii nitrozomocznikiem) porównywano skuteczność TMZ i prokarbazyny. W obu badaniach pierwszym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji (ang. progressive-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 czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8%.

W badaniu randomizowanym, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla TMZ 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 TMZ i prokarbazyny (log rank $p = 0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej TMZ (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 lub więcej.

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

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wielośrodkowym, prospektywnym badaniu fazy II oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stosowania TMZ w leczeniu pacjentów z gwałtownym anaplastycznym, u których wystąpiła pierwsza wznowa, czas przeżycia wolny od progresji po 6 miesiącach wynosił 46%. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiące. Mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesięcy. Na podstawie oceny ogólnych wyników badań, stopień odpowiedzi na leczenie 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 czas przeżycia po 6 miesiącach dla całej badanej populacji wynosił 44%. Mediana czasu przeżycia wolnego od objawów wynosiła 4,6 miesięcy, podobnie do czasu przeżycia wolnego od progresji. Dla populacji pacjentów dobranej pod względem histologicznym, wyniki 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 TMZ podawano doustnie przez 5 dni co 28 dni dzieciom (w wieku od 3 do 18 lat) z glejakiem pnia mózgu wykazującym wznowę lub gwałtownym o wysokim stopniu złośliwości wykazującym wznowę. Tolerancja leczenia była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

TMZ ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-metylo-(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksamid (MTIC). MTIC samoistnie ulega hydrolizie do 5-aminoimidazolo-4-karboksamid (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryn i kwasów nukleinowych, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC wynika przede wszystkim z alkilacji DNA, głównie w pozycji O⁶ i N⁷ guaniny. W porównaniu do wartości AUC TMZ, ekspozycja na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4% i 23%. *In vivo*, wartość $t_{1/2}$ MTIC jest podobna do okresu półtrwania TMZ i wynosił 1,8 godziny.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom, TMZ 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 TMZ, średnie wydalanie ¹⁴C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8%, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

TMZ w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (10% do 20%), w związku z czym nie przewiduje się interakcji TMZ z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami. Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że TMZ szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowodzeniowego (CSF). Przenikanie TMZ do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego wartość AUC w płynie mózgowodzeniowym wynosiła około 30% wartości AUC oznaczonej w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi w badaniach na zwierzętach.

Eliminacja

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

Populacje szczególne

Analiza farmakokinetyki TMZ w populacji wykazała, że klirens osoczowy TMZ był niezależny od wieku, czynności nerek lub palenia tytoniu. W oddzielnym badaniu farmakokinetycznym stwierdzono, że profile farmakokinetyczne w osoczu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby były podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U dzieci wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednak 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-dni podawania, 23 dni przerwy), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra i układ pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60% do 100% badanych szczurów i psów, występowało zwyrodnienie siatkówki. Większość działań toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem działań niepożądanych dotyczących układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siatkówki. Jednak, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siatkówki odpowiadały dawkom śmiertelnym oraz nie stwierdzono porównywalnych działań w czasie badań klinicznych uznano, że zebrane dane nie mają znaczenia klinicznego.

TMZ jest alkilującym związkiem embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym. TMZ jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna odpowiada mniej więcej minimalnej dawce śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zależne od dawki zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi. W badaniu na szczurach obejmującym 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rogowiak kolczystokomórkowy skóry, gruczolak podstawnokomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano nowotworów ani zmian przednowotworowych. Szczury wydają się być szczególnie wrażliwe na rakotwórcze działanie TMZ. Pierwsze nowotwory pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania TMZ. 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, rozmiar 0

5 mg:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Indygotyna (E132)

20 mg:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

100 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Indygotyna (E132)

140 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E132)

180 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

250 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)

Nadruk

Czarny tusz:
Szelak
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek stężony
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Kapsułki w butelkach z HDPE: 2 lata

Kapsułki w saszetkach:

- kapsułki o mocy 5 mg: 9 miesięcy
- kapsułki o mocy 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg i 250 mg: 2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka z HDPE

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

Saszetka

Kapsułki o mocy 5 mg i 20 mg: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Kapsułki o mocy 100 mg, 140 mg, 180 mg i 250 mg: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zworkiem poliestrowym i środkiem pochłaniającym wilgoć w tekturowym pudełku. Butelka zawiera 5 kapsułek.

Saszetka

Saszetka z folii Papier/LDPE/Aluminium/EAA COPO. Każda saszetka zawiera 1 kapsułkę twardą i jest pakowana w tekturowe pudełko.

Pudełko tekturowe zawiera 5 lub 20 kapsułek twardych pakowanych w oddzielne saszetki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie należy otwierać kapsułek. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą lub błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu zawartości ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast i dokładnie przemyć je za pomocą mydła i wody.

Pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania kapsułek w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Zaleca się przechowywanie produktu leczniczego w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie produktu leczniczego 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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21132, 21133, 21134, 21135, 21136, 21137

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

23.04.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.12.2017