

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Blastomat, 5 mg, kapsułki, twarde
Blastomat, 20 mg, kapsułki, twarde
Blastomat, 100 mg, kapsułki, twarde
Blastomat, 140 mg, kapsułki, twarde
Blastomat, 180 mg, kapsułki, twarde
Blastomat, 250 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna kapsułka 5 mg zawiera 399,3 mg laktozy bezwodnej.
Jedna kapsułka 20 mg zawiera 384,3 mg laktozy bezwodnej.
Jedna kapsułka 100 mg zawiera 61,7 mg laktozy bezwodnej.
Jedna kapsułka 140 mg zawiera 86,4 mg laktozy bezwodnej.
Jedna kapsułka 180 mg zawiera 111,1 mg laktozy bezwodnej.
Jedna kapsułka 250 mg zawiera 154,3 mg laktozy bezwodnej.

Jedna kapsułka twarda zawiera 2 mg sodu.
Jedna kapsułka twarda zawiera 2 mg sodu.
Jedna kapsułka twarda zawiera 1 mg sodu.
Jedna kapsułka twarda zawiera 1 mg sodu.
Jedna kapsułka twarda zawiera 1 mg sodu.
Jedna kapsułka twarda zawiera 2 mg sodu.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Blastomat, 5 mg, kapsułki, twarde
żelatynowe kapsułki twarde są rozmiaru 0 z zielonym, nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem z wytłoczonym czarnym tuszem nadrukiem „5”.

Blastomat, 20 mg, kapsułki, twarde
żelatynowe kapsułki twarde są rozmiaru 0 z pomarańczowym, nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem z wytłoczonym czarnym tuszem nadrukiem „20”.

Blastomat, 100 mg, kapsułki, twarde
żelatynowe kapsułki twarde są rozmiaru 0 z purpurowym, nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem z wytłoczonym czarnym tuszem nadrukiem „100”.

Blastomat, 140 mg, kapsułki, twarde

żelatynowe kapsułki twarde są rozmiaru 0 z niebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem z wytłoczonym czarnym tuszem nadrukiem „140”.

Blastomat, 180 mg, kapsułki, twarde
żelatynowe kapsułki twarde są rozmiaru 0 z brązowym, nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem z wytłoczonym czarnym tuszem nadrukiem „180”.

Blastomat, 250 mg, kapsułki twarde
żelatynowe kapsułki twarde są rozmiaru 0 z białym, nieprzezroczystym wieczkiem/ białym nieprzezroczystym korpusem z wytłoczonym czarnym tuszem nadrukiem „250”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Blastomat jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią (RT), a następnie w monoterapii,
- dzieci w wieku od 3 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 Blastomat kapsułki twarde powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Może być zastosowane leczenie przeciwwymiotne (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Produkt leczniczy Blastomat kapsułki twarde 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

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 przy uwzględnieniu ocenianej raz w tygodniu toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej można opóźnić podanie kolejnej dawki lub zaprzestać podawania temozolomidu. Skojarzone leczenie temozolomidem można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni), jeśli są spełnione wszystkie wymienione warunki:

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

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

Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania temozolomidu (TMZ) w czasie skojarzonego leczenia radioterapią i temozolomidem

Toksyczność	Przerwanie podawania TMZ ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
-------------	---------------------------------------	----------------------------

Całkowita liczba neutrofilów	$\geq 0,5$ 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 z temozolomidem można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$, toksyczność pozahematologiczna wg CTC \leq Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Okres monoterapii

W cztery tygodnie po zakończeniu leczenia temozolomidem z radioterapią rozpoczyna się monoterapię temozolomidem, trwającą do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii stosuje się dawkę $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, jeśli stopień toksyczności pozahematologicznej wg CTC w czasie 1. cyklu był ≤ 2 . (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba neutrofilów była $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększoną do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę dawkę stosuje się w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, jeśli 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 pełne badanie krwi (morfologia z rozmazem) w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki temozolomidu). Dawkę należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu, kierując się danymi zawartymi w Tabeli 3.

Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w czasie monoterapii

Poziom dawki	Dawka TMZ ($\text{mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$)	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

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania temozolomidu w czasie monoterapii

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

a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.

b: podawanie temozolomidu należy przerwać, jeśli:

- poziom dawki -1 ($100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność
- po zmniejszeniu dawki powraca 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 nie poddawanym wcześniej chemioterapii temozolomid podaje się doustnie w dawce $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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 $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku 3 lat lub starszych temozolomid należy stosować wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. U dzieci tych doświadczenie dotyczące stosowanie są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1). Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat nie jest zbadane. Brak danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. Brak danych dotyczących stosowania temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C wg Childa) lub z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę właściwości farmakokinetyczne temozolomidu jest mało prawdopodobne, aby konieczne było zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednak należy zachować ostrożność w przypadku 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. Jednak u pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat) ryzyko neutropenii i trombocytopenii może być zwiększone (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Kapsułki twarde Blastomat należy podawać na czczo.

Kapsułki trzeba połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie wolno ich otwierać ani rozgryzać. Jeśli po podaniu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki leku w tym samym dniu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 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 rozwój zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* 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 powrotu limfopenii do stopnia ≤ 1 .

Częstość PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednak należy dokładnie obserwować wszystkich pacjentów przyjmujących TMZ, niezależnie od zastosowanego schematu leczenia, czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów otrzymujących sterydy. U pacjentów stosujących TMZ, w szczególności w skojarzeniu z

deksametazonem lub innymi steroidami, zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem.

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 ze specjalistą w dziedzinie chorób wątroby. Podczas leczenia, pacjentów należy monitorować i wdrażać odpowiednie postępowanie.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych temozolomidem (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 temozolomidem lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka leczenia temozolomidem, 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. Hepatotoksyczność może wystąpić po kilku tygodniach lub dłuższym czasie od ostatniego leczenia temozolomidem.

Nowotwory złośliwe

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

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).

Leczenie przeciwwymiotne

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem temozolomidem. Leczenie przeciwwymiotne można zastosować przed lub po podaniu temozolomidu.

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Podanie leków przeciwwymiotnych zalecane jest przed zastosowaniem pierwszej dawki temozolomidu w leczeniu skojarzonym i bardzo wskazane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

Obserwowano zahamowanie czynności szpiku kostnego, w tym długotrwałą pancytopenię, która może prowadzić do aplastycznej niedokrwistości, która może w niektórych przypadkach prowadzić do zgonu. W niektórych przypadkach jednoczesne leczenie produktami leczniczymi związanymi z wystąpieniem niedokrwistości aplastycznej jak karbamazepina, fenytoina, sulfametoksazol lub trimetoprim utrudniały ocenę wpływu temozolomidu. Przed podaniem leku następujące parametry laboratoryjne muszą mieć następujące wartości: całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$ w 22. dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia należy wykonać pełną morfologię krwi, a następnie powtarzać badanie co tydzień aż do czasu, gdy całkowita liczba neutrofilów wyniesie $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii całkowita liczba neutrofilów zmniejszy się do wartości $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek do $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden

poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawki 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

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Doświadczenie takie u dzieci starszych i młodzieży jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat)

Wydaje się, że u pacjentów w podeszłym wieku ryzyko neutropenii i trombocytopenii jest zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u mężczyzn

Mężczyznom leczonym temozolomidem należy odradzić poczęcie dziecka w czasie leczenia i w okresie do 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu oraz zalecić zasięgnięcie porady w sprawie zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W pojedynczym badaniu klinicznym I fazy podanie temozolomidu z ranitydyną nie zmieniało zakresu wchłaniania temozolomidu lub narażenia na jego aktywny metabolit monometylotriazenoimidazolo-karboksamid (MTIC).

Podanie temozolomidu z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} o 33% i wartości pola pod krzywą (AUC) o 9%. Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiana wartości C_{max} ma znaczenie kliniczne, produktu Blastomat nie należy podawać z pokarmem.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w badaniach II fazy stwierdzono, że jednoczesne podanie z deksametazonem, prochloroperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondansetronem, antagonistami receptora H₂ lub fenobarbitaliem nie zmienia klirensu temozolomidu. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym spowodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu temozolomidu.

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

Stosowanie temozolomidu w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo zahamowania czynności szpiku kostnego.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących kobiet w ciąży. W badaniach nieklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkadzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu Blastomat kapsułki twarde u kobiet w ciąży. Jeśli musi być rozważone stosowanie podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy temozolomid przenika do mleka kobiecego; dlatego należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia temozolomidem.

Kobiety w okresie rozrodczym

Kobietom w okresie rozrodczym należy zalecać stosowanie środków zapobiegania ciąży w trakcie leczenia temozolomidem.

Płodność mężczyzn

Temozolomid może mieć działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i przez okres do 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Temozolomid może nieznacznie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn ze względu na uczucie zmęczenia i senność.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów leczonych temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią z powodu nowo zdiagnozowanego glejaka wielopostaciowego lub u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję otrzymujących TMZ w monoterapii, zgłaszane bardzo często działania niepożądane były podobne: nudności, wymioty, zaparcie, jadłowstręt, bóle głowy i uczucie zmęczenia. Drgawki bardzo często występowały u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących monoterapię, a wysypkę bardzo często zgłaszano u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym, otrzymujących temozolomid jednocześnie z radioterapią oraz w monoterapii i często w przypadku glejaka wykazującego wznowę. Większość hematologicznych działań niepożądanych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach (Tabela 4 i 5). Częstość ich występowania przedstawiono pod każdą z tabel.

Działania niepożądane przedstawiono w tabelach według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstość uporządkowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); 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 przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w okresie leczenia skojarzonego i w okresie monoterapii.

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

Klasyfikacja układów i narządów	TMZ w skojarzeniu z radioterapią n=288*	Monoterapia TMZ n=224
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		

Często:	Zakażenie, opryszczka, zakażenie ran, 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 zasadowej, zwiększenie masy ciała	Hiperglikemia, zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne		
Często:	Niepokój, chwiejność emocjonalna, bezsenność	Niepokój, depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność
Niezbyt często:	Pobudzenie, apatia, zaburzenia zachowania, depresja, omamy	Omamy, niepamięć
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często:	Ból głowy	Drgawki, ból głowy
Często:	Drgawki, zmniejszenie świadomości, senność, afazja, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, splątanie, upośledzenie pamięci, osłabienie koncentracji, neuropatia, parestezje, zaburzenia mowy, drżenie	Niedowład połowiczny, afazja, zaburzenia równowagi, senność, splątanie, zawroty głowy, upośledzenie pamięci, osłabienie koncentracji, dysfazja, zaburzenia neurologiczne (NOS), neuropatia, neuropatia obwodowa, parestezja, zaburzenia mowy, drżenie
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, zaburzenia pozapiramidowe, niedowład połowiczny, ataksja, zaburzenia zdolności poznawczych, dysfazja, nieprawidłowy chód, przeczulica, niedoczulica,	Porażenie połowicze, ataksja, nieprawidłowa koordynacja, nieprawidłowy chód, przeczulica,

	zaburzenia neurologiczne (NOS), neuropatia obwodowa	zaburzenia czucia
Zaburzenia oka		
Często:	Niewyraźne widzenie	Ubytki w polu widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często:	Niedowidzenie połowiczne, zmniejszona ostrość wzroku, zaburzenia widzenia, ubytki w polu widzenia, ból oka	Zmniejszona ostrość wzroku, ból oka, suchość oczu
Zaburzenia ucha i błędnika		
Często:	Oslabienie słuchu	Oslabienie słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szumy uszne, nadwrażliwość na dźwięki, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, 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 tętnicze	Zator płucny, 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 jamy ustnej, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaburzenia połykania	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, niestrawność, zaburzenia połykania, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (NOS), 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, reakcja nadwrażliwości na światło, nieprawidłowa pigmentacja	Rumień, nieprawidłowa pigmentacja, nasilone pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Często:	Oslabienie mięśni, ból stawów	Oslabienie mięśni, ból stawów, ból mięśniowo-kostny, ból mięśni
Niezbyt często:	Miopatia, ból pleców, ból mięśniowo-kostny, ból mięśni	Miopatia, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często:	Częstsze oddawanie moczu, nietrzymanie moczu	Nietrzymanie moczu
Niezbyt często:		Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Niezbyt często:	Impotencja	Krwawienie z dróg rodnych, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często:	Uczucie zmęczenia	Uczucie zmęczenia
Często:	Reakcja alergiczna, gorączka, zmiany popromienne, obrzęk twarzy, ból, zaburzenia smaku	Reakcja alergiczna, gorączka, zmiany popromienne, ból, zaburzenia smaku
Niezbyt często:	Astenia, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca, pogorszenie stanu pacjenta, dreszcze, przebarwienie języka, omamy węchowe, pragnienie	Astenia, obrzęk twarzy, ból, pogorszenie stanu pacjenta, dreszcze, choroby zębów
Badania diagnostyczne		
Często:	Zwiększona aktywność ALT	Zwiększona aktywność ALT
Niezbyt często:	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność gamma-GT, zwiększona aktywność AST	

*Pacjent, który został losowo przydzielony do grupy leczonej tylko radioterapią, otrzymywał temozolomid i radioterapię.

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano zahamowanie czynności szpiku (neutropenia i trombocytopenia), które jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych oraz zdarzeń niepożądanych występujących w okresach leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia dotyczące płytek krwi stopnia 3. lub 4., w tym trombocytopenię, obserwowano u 14 % pacjentów otrzymujących temozolomid.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, obserwowanymi najczęściej podczas badań klinicznych, były zaburzenia żołądka i jelit, zwłaszcza nudności (43%) i wymioty (36%). Reakcje te

miały zwykle stopień nasilenia 1. lub 2. (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i ustępowały samoistnie albo łatwo je było opanować za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%. Tabela 5 obejmuje działania niepożądane opisywane w czasie badań klinicznych dotyczących glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję oraz po wprowadzeniu produktu temozolomidu do obrotu.

Tabela 5. Działania niepożądane u pacjentów z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym PCP
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Neutropenia lub limfopenia (stopnia 3.-4.), trombocytopenia (stopnia 3.-4.)
Niezbyt często:	Pancytopenia, niedokrwistość (stopnia 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, niestrawność
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, 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. Odpowiednio u 8% i 4% pacjentów doprowadziło to do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia temozolomidem. Zahamowanie czynności szpiku było do przewidzenia (zwykle w czasie pierwszych kilku cykli, z nadirem między dniem 21. a 28.) i ustępowało szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie obserwowano oznak kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a wystąpienie neutropenii lub leukopenii może zwiększać ryzyko zakażeń.

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacji wyników badań klinicznych uwzględniono 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilów oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby płytek krwi. W pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$) u 12% kobiet wobec 5% mężczyzn oraz trombocytopenii ($<20 \times 10^9/l$) u 9% kobiet wobec 3% mężczyzn. Według danych dotyczących 400 pacjentów z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet wobec 4% mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8% kobiet wobec 3% mężczyzn w pierwszym cyklu leczenia. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznanym glejakiem

wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3% kobiet wobec 0% mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1% kobiet wobec 0% mężczyzn w pierwszym cyklu leczenia.

Dzieci i młodzież

Badano skutki podawania doustnego temozolomidu u dzieci i młodzieży (w wieku 3–18 lat) z nawracającym glejakiem pnia mózgu lub nawracającym wysoko złośliwym gwiaździakiem, według schematu obejmującego podawanie produktu leczniczego codziennie przez 5 dni co 28 dni. Chociaż ilość danych jest ograniczona, wydaje się, że tolerancja u dzieci powinna być taka sama jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Doświadczenie uzyskane po wprowadzeniu temozolomidu na rynek

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

Tabela 6. Podsumowanie zdarzeń, związanych ze stosowaniem temozolomidu, 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 [†] , opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [†] , sepsa [†]
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:	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona

[†] W tym przypadki zakończone zgonem

* Częstość określona na podstawie odpowiednich 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.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w ciągu 5 dni). Toksyczność hematologiczna ograniczała wielkość dawki. Obserwowano jej wystąpienie po podaniu każdej dawki, ale należy oczekiwać, że będzie miała cięższy przebieg po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu przez 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 leczenia (do 64 dni), a obserwowane u nich działania niepożądane obejmowały zahamowanie czynności szpiku kostnego z zakażeniem lub bez zakażenia, w niektórych przypadkach ciężkie i długotrwałe, prowadzące do zgonu. W razie przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki alkilujące, kod ATC: L01AX03

Mechanizm działania

Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego karboksamidu monometylotriazenoimidazolu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji guaniny w pozycji O6 z dodatkową alkilacją w pozycji N7. Rozwijające się w następstwie tego cytotoksyczne uszkodzenia obejmują przypuszczalnie nieprawidłową naprawę adduktu metylowego.

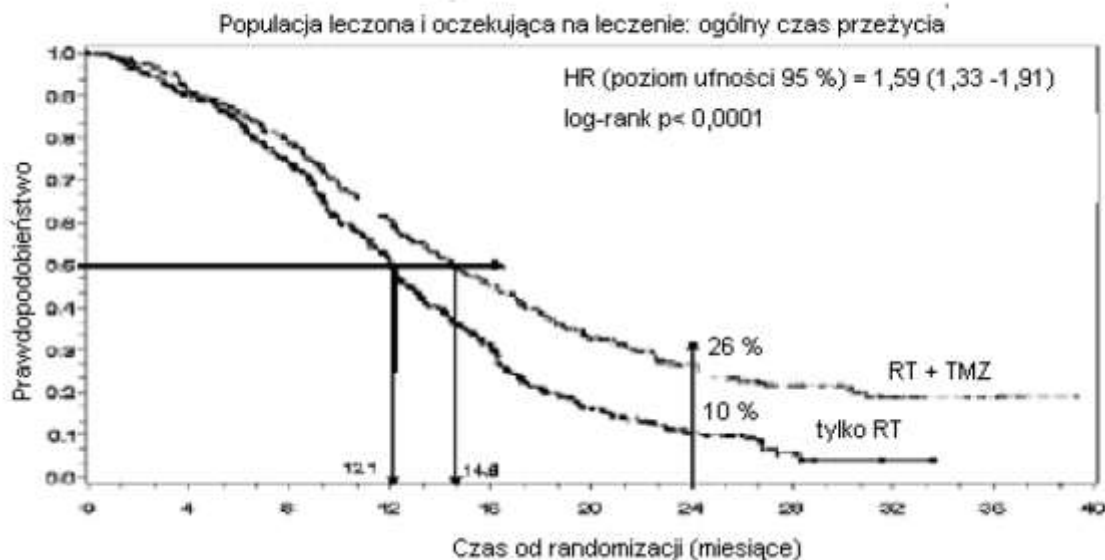
Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej temozolomidem i radioterapią (TMZ + RT, n=287) lub samą radioterapią (RT, n=286). Pacjenci z grupy TMZ + RT otrzymywali przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni) temozolomid w dawce 75 mg/m² pc. raz na dobę, podawany od pierwszego do ostatniego dnia radioterapii. Następnie po 4 tygodniach od zakończenia radioterapii rozpoczynano monoterapię temozolomidem (150-200 mg/m² pc.), który podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu przez okres do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko radioterapię. Podczas radioterapii skojarzonej z TMZ konieczne było zastosowanie profilaktyki zapalenia płuc wywołwanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

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

Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio - HR) dla 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 TMZ. Oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26% wobec 10%) jest większe dla grupy leczonej radioterapią i temozolomidem (RT + TMZ). Dodanie do radioterapii jednocześnie podawanego temozolomidu, a następnie zastosowanie monoterapii temozolomidem w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym, powoduje statystycznie znaczącą poprawę ogólnego czasu przeżycia (ang. overall survival – OS) w porównaniu do 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 ogólny czas przeżycia i czas do progresji choroby były podobne w obu ramionach badania. Jednak nie obserwowano nie dającego się zaakceptować ryzyka w tej grupie pacjentów.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofsky'ego [KPS] ≥ 70) z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i radioterapii, pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których podawano pacjentom doustnie temozolomid. Jedno z nich było badaniem nieporównawczym, przeprowadzonym u 138 pacjentów (29% otrzymywało wcześniej chemioterapię), zaś drugie było badaniem randomizowanym z aktywną kontrolą, w którym porównywano temozolomid z prokarbazyną u 225 pacjentów (67% poddano wcześniej chemioterapii opartej na nitrozomoczniku). W obu badaniach pierwszym punktem końcowym był wolny od progresji czas przeżycia (ang. progression-free survival - PFS), określony 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. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8%.

W randomizowanym badaniu z aktywną kontrolą PFS po 6 miesiącach był znacząco większy dla temozolomidu niż dla prokarbazyny (odpowiednio 21% wobec 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 7,34 miesiąca dla temozolomidu i 5,66 miesiąca dla prokarbazyny (log rank $p=0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli, był istotnie większy w grupie otrzymującej temozolomid (60%) niż w grupie otrzymującej prokarbazynę (44%) (chi-kwadrat $p=0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię, wykazano korzystne działanie, gdy wartość KPS wynosiła ≥ 80 .

Wyniki dotyczące czasu do pogorszenia stanu neurologicznego wykazują przewagę temozolomidu nad prokarbazyną, podobnie jak dane dotyczące czasu do pogorszenia stanu ogólnego (zmniejszenie KPS do < 70 lub zmniejszenie 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 $0,03$).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wielośrodkowym, prospektywnym badaniu II fazy, oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność doustnego temozolomidu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym po pierwszej wznowie, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił 46%. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiąca, a mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesiąca. Na podstawie oceny głównego recenzenta, odsetek odpowiedzi na leczenie w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem w populacji n=162) wynosił 35% (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów opisywano stabilizację choroby. Sześciomiesięczny wolny od objawów czas przeżycia dla całej badanej populacji wynosił 44% z medianą czasu przeżycia wolnego od objawów wynoszącą 4,6 miesiąca, co było wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od postępu choroby. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji ściśle wiązało się z utrzymaniem lub poprawą jakości życia.

Dzieci i młodzież

W badaniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 18 lat) z glejakiem pnia mózgu wykazującym wznowę lub gwiaździakiem o wysokim stopniu złośliwości wykazującym wznowę temozolomid podawano doustnie przez 5 dni w odstępie 28 dni. Tolerancja TMZ była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH głównie do aktywnego związku, 3-metylotriazeno-1-ylo-imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC jest samoistnie hydrolizowany do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasu nukleinowego, 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, ekspozycja na MTIC i AIC wynosi odpowiednio około 2,4% i 23%. W warunkach *in vivo* wartość $t_{1/2}$ dla MTIC i dla temozolomidu jest podobna i wynosi 1,8 godziny.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom temozolomid jest szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym temozolomidu znakowanego ^{14}C średnie wydalanie izotopu ^{14}C 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 jego interakcji z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami. Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań nieklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego. Przenikanie temozolomidu do płynu mózgowo-rdzeniowego potwierdzono u jednego pacjenta; stężenie temozolomidu w płynie mózgowo-rdzeniowym w oparciu o wartość AUC stanowiło około 30% stężenia w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalania ^{14}C są nerki. Po podaniu doustnym około 5% do 10% podanej dawki jest wykrywane w ciągu 24 godzin w moczu w postaci niezmienionej, zaś pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC) lub niezidentyfikowanych polarnych metabolitów. Stężenie w osoczu zwiększa się w zależności od dawki. Klirens osoczowy, objętość dystrybucji i okres półtrwania są niezależne od dawki.

Szczególne populacje

Analiza farmakokinetyki populacyjnej temozolomidu wykazała, że klirens osoczowy temozolomidu był niezależny od wieku, czynności nerek lub palenia tytoniu. W oddzielnym badaniu farmakokinetyki stwierdzono, że profile farmakokinetyczne w osoczu u pacjentów z lekkimi 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 1000 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 bez leczenia), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra i przewód pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60% do 100% badanych szczurów i psów, występowało zwyrodnienie siatkówki. Większość objawów toksyczności była przemijająca, z wyjątkiem działań niepożądanych na układ rozrodczy samców oraz zwyrodnienia siatkówki. Jednak ze względu na to, że dawki wywołujące zwyrodnienie siatkówki były rzędu dawek śmiertelnych i nie stwierdzono porównywalnych działań w czasie badań klinicznych, nie uznano tej obserwacji za znaczącą klinicznie.

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla ludzi, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być 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 i gruczolak podstawnokomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Wydaje się, że szczury są 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

Blastomat 5 mg, kapsułki twarde:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygotyna (E132)

Blastomat 20 mg, kapsułki twarde:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Blastomat 100 mg, kapsułki twarde:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Indygotyna (E132)

Blastomat 140 mg, kapsułki twarde:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Indygotyna (E132)

Blastomat 180 mg, kapsułki twarde:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Blastomat 250 mg, kapsułki twarde:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku

Czarny tusz:

Szelak

Glikol propylenowy

Woda oczyszczona

Stężony roztwór amoniaku

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Butelki HDPE: 2 lata

Saszetki:

Blastomat 5 mg, kapsułki twarde:

18 miesięcy

Blastomat 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg, kapsułki twarde:

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelki HDPE:

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Saszetki:

Blastomat 5 mg, 20 mg, kapsułki twarde:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Blastomat 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg, kapsułki twarde:

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka zawierająca 5 kapsułek z białego, nieprzezroczystego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci zawierająca spiralę z poliestru i środek pochłaniający wilgoć.

Tekturowe pudełko zawiera jedną butelkę.

Saszetki z papieru i polietylenu liniowego o małej gęstości (zewnątrzna warstwa) oraz aluminium i kopolimeru etyleno-akrylowego (wewnętrzna warstwa). Jedna saszetka zawiera jedną kapsułkę twardą i jest dostępna w tekturowym pudełku. Tekturowe pudełko zawiera 5 lub 20 kapsułek twardych pakowanych pojedynczo w saszetki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kapsułek nie należy otwierać. Jeśli kapsułka zostanie uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeśli nastąpi kontakt temozolomidu ze skórą lub błoną śluzową, należy natychmiast dokładnie zmyć go wodą z mydłem.

Pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania kapsułek 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

Alvogen IPCo S.àr.l.
5, Rue Heienhaff
L-1736 Senningerberg
Luksemburg

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

Blastomat 5 mg, kapsułki twarde: 20817

Blastomat 20 mg, kapsułki twarde: 20818

Blastomat 100 mg, kapsułki twarde: 20819

Blastomat 140 mg, kapsułki twarde: 20820

Blastomat 180 mg, kapsułki twarde: 20821

Blastomat 250 mg, kapsułki twarde: 20822

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 grudnia 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7 grudnia 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

31 maja 2019