

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nogron, 5 mg, kapsułki twarde  
Nogron, 20 mg, kapsułki twarde  
Nogron, 100 mg, kapsułki twarde  
Nogron, 140 mg, kapsułki twarde  
Nogron, 180 mg, kapsułki twarde  
Nogron, 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 5 mg kapsułka twarda zawiera 399,3 mg bezwodnej laktozy.  
Każda 20 mg kapsułka twarda zawiera 384,3 mg bezwodnej laktozy.  
Każda 100 mg kapsułka twarda zawiera 61,7 mg bezwodnej laktozy.  
Każda 140 mg kapsułka twarda zawiera 86,4 mg bezwodnej laktozy.  
Każda 180 mg kapsułka twarda zawiera 111,1 mg bezwodnej laktozy.  
Każda 250 mg kapsułka twarda zawiera 154,3 mg bezwodnej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

5 mg: twarde kapsułki żelatynowe o rozmiarze 0 (zielone nieprzezroczyste wieczko i biały nieprzezroczysty korpus) z nadrukowanym czarnym tuszem napisem 5 na korpusie.

20 mg: twarde kapsułki żelatynowe o rozmiarze 0 (pomarańczowe nieprzezroczyste wieczko i biały nieprzezroczysty korpus) z nadrukowanym czarnym tuszem napisem 20 na korpusie.

100 mg: twarde kapsułki żelatynowe o rozmiarze 0 (purpurowe nieprzezroczyste wieczko i biały nieprzezroczysty korpus) z nadrukowanym czarnym tuszem napisem 100 na korpusie.

140 mg: twarde kapsułki żelatynowe o rozmiarze 0 (niebieskie nieprzezroczyste wieczko i biały nieprzezroczysty korpus) z nadrukowanym czarnym tuszem napisem 140 na korpusie.

180 mg: twarde kapsułki żelatynowe o rozmiarze 0 (czekoladowobrazowe nieprzezroczyste wieczko i biały nieprzezroczysty korpus) z nadrukowanym czarnym tuszem napisem 180 na korpusie.

250 mg: twarde kapsułki żelatynowe o rozmiarze 0 (białe nieprzezroczyste wieczko i biały nieprzezroczysty korpus) z nadrukowanym czarnym tuszem napisem 250 na korpusie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nogron, kapsułki twarde jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym, razem z radioterapią (RT), a następnie w monoterapii.
- dzieci w wieku od trzech lat, młodzieży i dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowej terapii.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Nogron, kapsułki twarde powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Można zastosować leczenie przeciwwymiotne (patrz punkt 4.4).

#### Dawkowanie

##### *Dorośli pacjenci z nowo- rozpoznanym glejakiem wielopostaciowym*

Produkt leczniczy Nogron, kapsułki twarde podaje się w połączeniu z celowaną radioterapią (faza leczenia skojarzonego), po której stosuje się do 6 cykli leczenia temozolomidem (TMZ) w monoterapii (faza monoterapii).

##### *Faza leczenia skojarzonego*

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (dawką 60 Gy podaną w 30 frakcjach). Nie są zalecane redukcje dawek, jednak co tydzień należy rozważyć podjęcie decyzji o opóźnieniu lub przerwaniu podawania TMZ według hematologicznych i pozahematologicznych kryteriów toksyczności leczenia. Podawanie TMZ można kontynuować przez 42 dni leczenia skojarzonego (do 49 dni), jeżeli spełnione są wszystkie następujące warunki:

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

W trakcie leczenia należy co tydzień wykonywać pełną morfologię krwi. Podawanie TMZ należy przerwać lub lek należy całkowicie odstawić w trakcie fazy leczenia skojarzonego w przypadku spełnienia odpowiednich kryteriów toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej, wymienionych w tabeli 1.

*Tabela 1. Przerwanie podawania lub odstawienie TMZ w trakcie równoczesnej radioterapii i leczenia TMZ*

Toksyczność	Przerwanie podawania TMZ <sup>a</sup>	Odstawienie TMZ
Liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek krwi	$\geq 10$ i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność niehematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	CTC stopnia 2.	CTC stopnia 3. lub 4.

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

#### Faza monoterapii

Cztery tygodnie po zakończeniu fazy leczenia skojarzonego temozolomidem i radioterapią, rozpoczyna się monoterapię temozolomidem, stosując do 6 cykli. Dawka w cyklu 1 (monoterapii) wynosi  $150 \text{ mg/m}^2$  pc. raz na dobę przez 5 dni, po czym następują 23 dni bez leczenia. Na początku cyklu 2 dawkę zwiększa się do  $200 \text{ mg/m}^2$  pc., jeżeli toksyczność pozahematologiczna w cyklu 1 jest stopnia  $\leq 2$  wg skali CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych jest  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  i liczba płytek krwi jest  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Jeżeli nie zwiększono dawki w cyklu 2, nie należy jej też zwiększać w trakcie następnych cykli. Po zwiększeniu dawki utrzymuje się ją na poziomie  $200 \text{ mg/m}^2$  pc. na dobę przez pierwsze 5 dni każdego kolejnego cyklu, z wyjątkiem przypadków wystąpienia toksyczności. Dawkę należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu leczniczego, kierując się danymi zawartymi w Tabelach 2 i 3.

W trakcie leczenia należy wykonać morfologię krwi pełnej w dniu 22 (21 dni po pierwszej dawce TMZ). Dawkę należy zmniejszyć lub lek należy odstawić według tabeli 3.

Tabela 2. Poziomy dawek temozolomidu w fazie monoterapii

Poziom dawki	Dawka temozolomidu ( $\text{mg/m}^2$ pc./dobę)	Uwagi
-1	100	Zmniejszenie dawki z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie cyklu 1.
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu jeśli brak toksyczności

Tabela 3. Zmniejszenie dawki temozolomidu lub odstawienie leku w fazie monoterapii

Toksyczność	Zmniejszyć dawkę TMZ o 1 poziom dawkowania <sup>a</sup>	Odstawić TMZ
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	$< 1,0 \times 10^9/l$	Zob. uwaga w stopce b
Liczba płytek krwi	$< 50 \times 10^9/l$	Zob. uwaga w stopce b
Toksyczność niehematologiczna wg skali CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	CTC stopnia 3	CTC stopnia 4 <sup>b</sup>

a: Poziomy dawkowania TMZ wymieniono w tabeli 2.

b: TMZ należy odstawić, jeżeli:

- poziom dawkowania -1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) tak czy inaczej prowadzi do nadmiernej toksyczności
  - 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. U pacjentów, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii, TMZ podaje się doustnie w dawce  $200 \text{ mg/m}^2$  pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po czym następuje 23 dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii dawka początkowa wynosi  $150 \text{ mg/m}^2$  pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do

200 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę przez 5 dni, jeżeli nie wystąpi toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

### Szczególne populacje

#### *Dzieci i młodzież*

U pacjentów w wieku 3 lat lub starszych temozolomid 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 i skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Brak dostępnych danych.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek*

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu niewielkim do umiarkowanego. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C Childa) oraz z niewydolnością nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości temozolomidu mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednakże, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Według analizy farmakokinetyki populacyjnej obejmującej pacjentów w wieku 19–78 lat wiek nie wpływa na klirens temozolomidu. Wydaje się jednak, że u pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat) istnieje zwiększone ryzyko neutropenii i małopłytkowości (patrz punkt 4.4).

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Nogron, kapsułki twarde należy podawać na czczo.

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

Jeżeli po podaniu dawki wystąpią wymioty, w tym dniu nie należy podawać drugiej dawki.

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężkie zahamowanie czynności szpiku (patrz punkt 4.4).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Zakażenia oportunistyczne zakażenia i reaktywacja zakażeń

Podczas leczenia temozolomidem (TMZ) (patrz punkt 4.8) obserwowano zakażenia oportunistyczne (takie jak zapalenie płuc *Pneumocystis Jirovecii*) i reaktywację zakażeń (takich jak HBV, CMV).

### Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*

Wykazano, że pacjenci, którzy byli poddawani równocześnie leczeniu TMZ i RT w badaniu pilotażowym według wydłużonego schematu trwającego 42 dni, byli narażeni na szczególne ryzyko rozwoju zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP). W związku z tym konieczne

jest stosowanie postępowania zapobiegającego PCP u wszystkich pacjentów leczonych równocześnie TMZ i RT według schematu 42-dniowego (przy czym maksymalna liczba to 49 dni), niezależnie od liczby limfocytów. Jeżeli wystąpi limfopenia, powinni kontynuować zapobieganie do chwili zmniejszenia limfopenii do stopnia  $\leq 1$ .

Zapalenie płuc wywoływane przez *Pneumocystis carinii* może występować częściej w przypadku podawania temozolomidu według dłuższego schematu dawkowania. Jednakże wszystkich pacjentów otrzymujących temozolomid, zwłaszcza pacjentów przyjmujących steroidy, należy poddawać ścisłej obserwacji czy nie rozwinie się u nich PCP, niezależnie od schematu leczenia. Opisywano śmiertelne przypadki zapaści oddechowej u pacjentów stosujących TMZ, zwłaszcza w połączeniu z deksametazonem lub innymi steroidami.

## HBV

Opisywano zapalenie wątroby spowodowane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), w pewnych przypadkach zakończone zgonem. Należy skonsultować się ze specjalistą od chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem zapalenia wątroby typu B (w tym osoby z czynną chorobą). Podczas leczenia pacjentów należy monitorować i odpowiednio zarządzać leczeniem.

## 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 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. Toksyczność temozolomidu w stosunku do wątroby może wystąpić po kilku tygodniach lub nawet po dłuższym czasie po ostatnim leczeniu temozolomidem.

## Nowotwory złośliwe

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

## Leczenie przeciwwymiotne

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

## Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Przed początkową dawką leku w fazie leczenia skojarzonego zaleca się zastosowanie zapobiegawczego leczenia przeciwwymiotnego, które zdecydowanie zalecane jest również w trakcie fazy monoterapii.

## Pacjenci z nawrotowym lub postępującym glejakiem złośliwym

Leczenie przeciwwymiotne może być konieczne u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie wymioty (stopnia 3. lub 4.) w trakcie poprzednich cykli leczenia.

## Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych temozolamidem może wystąpić zahamowanie czynności szpiku, w tym z długotrwałą pancytopenią, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej, czasem zakończoną zgonem. W niektórych przypadkach ocenę komplikuje jednoczesne podawanie

leków, stosowanych w terapii niedokrwistości aplastycznej, w tym karbamazepiny, fenytoiny oraz sulfametoksazolu i trimetoprymu.

Przed podaniem leku wartości następujących parametrów laboratoryjnych muszą wynosić: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  i liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Należy wykonać pełną morfologię krwi w dniu 22. (21 dni po pierwszej dawce) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, a następnie co tydzień, do chwili uzyskania liczby granulocytów obojętnochłonnych  $> 1,5 \times 10^9/l$  i liczby płytek krwi  $> 100 \times 10^9/l$ . Jeżeli liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się do  $< 1 \times 10^9/l$  lub liczba płytek krwi będzie wynosić  $< 50 \times 10^9/l$  w trakcie jakiegokolwiek cyklu, w następnym cyklu należy dokonać redukcji dawki leku o jeden stopień dawkowania (patrz punkt 4.2). Stopnie dawkowania wynoszą 100 mg/m<sup>2</sup> pc., 150 mg/m<sup>2</sup> pc. i 200 mg/m<sup>2</sup> pc. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m<sup>2</sup> pc.

#### Dzieci i młodzież

Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Doświadczenie z jego stosowaniem u starszych dzieci i młodzieży jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

#### Stosowanie u osób w podeszłym wieku (> 70 lat)

Wydaje się, że u pacjentów w podeszłym wieku istnieje zwiększone ryzyko neutropenii i małopłytkowości w porównaniu z młodszymi osobami. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania temozolomidu osobom w podeszłym wieku.

#### Stosowanie u mężczyzn

Mężczyzn leczonych temozolomidem należy poinformować, że nie należy poczynać dziecka podczas leczenia i nie krócej niż przez 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu oraz, że powinni zasięgnąć porady na temat kriokonserwacji nasienia przed leczeniem (patrz punkt 4.6).

#### Laktoza

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

W pojedynczym badaniu klinicznym fazy I, podanie temozolomidu z ranitydyną nie miało wpływu na wielkość wchłaniania temozolomidu lub narażenie na jego czynny metabolit monometylo-triazenoimidazolo-karboksamid (MTIC).

Podawanie temozolomidu z pokarmem prowadziło do zmniejszenia o 33% jego  $C_{max}$  i do zmniejszenia o 9% pola pod krzywą (AUC). Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiana  $C_{max}$  będzie istotna klinicznie, Nogron nie powinien być przyjmowany 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<sub>2</sub> lub fenobarbitem nie zmieniło klirensu temozolomidu. Podanie jednocześnie 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 produktów leczniczych. Ze względu na to, że temozolomid nie jest metabolizowany w wątrobie i wiąże się z białkami jedynie w małym stopniu, nie powinien wpływać na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie temozolomidu równocześnie z innymi lekami hamującymi czynność szpiku kostnego może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

## Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania leku u kobiet w ciąży. W badaniach nieklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m<sup>2</sup> wykazano teratogenność leku i (lub) jego toksyczny wpływ na płód (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Nogron, kapsułki twarde nie należy podawać kobietom w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania leku podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

### Kobiety w wieku rozrodczym

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

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy TMZ przenika do mleka kobiecego, dlatego też, należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia temozolomidem.

### Płodność męska

Temozolomid może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i nie krócej niż przez 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość wystąpienia trwałej bezpłodności w wyniku leczenia temozolomidem.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Temozolomid 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 z badań klinicznych

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

W tabelach zaklasyfikowano działania niepożądane według klasyfikacji układów narządów i częstości występowania. Grupy o określonej częstości zdefiniowano według 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  $< 1/1000$ );

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ );

Nieznana (nie można ustalić częstości na podstawie dostępnych danych).

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 występujące podczas leczenia zdarzenia niepożądane u pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym w trakcie fazy leczenia skojarzonego i fazy monoterapii.

Tabela 4: Zdarzenia występujące w trakcie fazy leczenia skojarzonego i fazy monoterapii u pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym		
Klasyfikacja układów i narządów	Temozolomid jednocześnie z radioterapią n = 288*	Monoterapia temozolomidem n = 224
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Często:	Zakażenie, <i>Herpes simplex</i> , zakażenie rany, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej	Zakażenie, kandydoza jamy ustnej
Niezbyt często:		<i>Herpes simplex</i> , półpasiec, objawy grypopodobne
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
Często:	Neutropenia, małopłytkowość, limfopenia, leukopenia	Neutropenia z gorączką, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia
Niezbyt często:	Neutropenia z gorączką, niedokrwistość	Limfopenia, petocje
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>		
Niezbyt często:	Zespół Cushinga	Zespół Cushinga
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
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
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		
Często:	Lęk, niepokój, chwiejność emocjonalna, bezsenność	Lęk, niepokój, depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność
Niezbyt często:	Pobudzenie, apatia, zaburzenie zachowania, depresja, omamy	Omamy, niepamięć
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Bardzo często:	Bóle głowy	Drgawki, bóle głowy
Często:	Drgawki, osłabienie świadomości, senność, afazja, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, splątanie, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, neuropatia, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczny, afazja, zaburzenia równowagi, senność, splątanie, zawroty głowy, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, dysfazja, zaburzenia neurologiczne (bliżej nieokreślone), neuropatia, neuropatia obwodowa,



		parestezje, zaburzenia mowy, drżenia
Niezbyt często:	Stan drgawkowy, zaburzenia pozapiramidowe, niedowład połowiczy, ataksja, pogorszenie funkcji poznawczych, dysfazja, nieprawidłowy chód, przeczulica, niedoczulica, zaburzenia neurologiczne (bliżej nieokreślone), neuropatia obwodowa	Porażenie połowicze, ataksja, nieprawidłowa koordynacja, nieprawidłowy chód, przeczulica, zaburzenia czucia
<b>Zaburzenia oka</b>		
Często:	Niewyraźne widzenie	Ubytki pola widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często:	Niedowidzenie połowicze, zmniejszenie ostrości widzenia, zaburzenia widzenia, ubytki pola widzenia, ból oczu	Zmniejszenie ostrości widzenia, ból oczu, suchość oczu
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>		
Często:	Pogorszenie słuchu	Pogorszenie słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szum uszny, nadwrażliwość na dźwięki, ból ucha	Głuchota, układowe zawroty głowy, ból ucha
<b>Zaburzenia serca</b>		
Niezbyt często:	Kołatania serca	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Często:	Krwotok, obrzęki, obrzęki nóg	Krwotok, zakrzepica żył głębokich, obrzęki nóg
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nadciśnienie tętnicze	Zator tętnicy płucnej, obrzęki, obrzęki obwodowe
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
Często:	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel
Niezbyt często:	Zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, niedrożność nosa	Zapalenie płuc, zapalenie zatok przynosowych, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Bardzo często:	Zaparcia, nudności, wymioty	Zaparcia, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Wzdęcie brzucha, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądka i jelit (bliżej nieokreślone), niezbyt żołądkowo-jelitowy, hemoroidy

<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		
Bardzo często:	Wysypka, łysienie	Wysypka, łysienie
Często:	Zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, świąd	Suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, nieprawidłowa pigmentacja	Rumień, nieprawidłowa pigmentacja, zwiększona potliwość
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		
Często:	Oslabienie mięśni, ból stawów	Oslabienie mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Niezbyt często:	Miopatia, ból kręgosłupa, ból mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśniowe	Miopatia, ból kręgosłupa
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu	Nietrzymanie moczu
Niezbyt często:		Dyzuria
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		
Niezbyt często:	Impotencja	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
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, nagle zaczerwienienie, uderzenia gorąca, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, przebarwienie języka, omamy węchowe, pragnienie	Astenia, obrzęk twarzy, ból, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, choroby zębów
<b>Badania diagnostyczne</b>		
Często:	Zwiększenie aktywności AlAT	Zwiększenie aktywności AlAT
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Gamma GT, i AspAT	

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

#### *Wyniki badań laboratoryjnych*

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie

leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia liczby granulocytów obojętnochłonnych 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 temozolomid.

*Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję*

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (43 %) i wymioty (36 %). Objawy te wykazywały zwykle stopień nasilenia 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i ustępowały samoistnie albo były szybko opanowywane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4 %. Tabela 5. obejmuje działania niepożądane stwierdzone w czasie badań klinicznych dotyczących glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję i po wprowadzeniu temozolomidu do obrotu.

<i>Tabela 5. Działania niepożądane u pacjentów z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję</i>	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym ZPPC
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> Bardzo często: Niezbyt często:	Neutropenia lub limfopenia (stopnia 3.-4.), małopłytkowość (stopnia 3.-4.) Pancytopenia, niedokrwistość (stopnia 3.-4.), leukopenia
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Bardzo często: Często:	Jadłowstręt Zmniejszenie masy ciała
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Bardzo często: Często:	Bóle głowy Senność, zawroty głowy, parestezje
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> Często:	Duszność
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> Bardzo często: Często:	Wymioty, nudności, zaparcia Biegunka, ból brzucha, dyspepsja
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Często: Bardzo rzadko:	Wysypka, świąd, łysienie Rumień wielopostaciowy, erytrodermia, pokrzywka, osutka
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> Bardzo często: Często: Bardzo rzadko:	Uczucie zmęczenia Gorączka, osłabienie, sztywność, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy

*Wyniki badań laboratoryjnych*

Małopłytkowość i neutropenia stopnia 3 lub 4 wystąpiły odpowiednio u 19% i 17% pacjentów leczonych z powodu złośliwego glejaka. Doprowadziło to do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia temozolomidem odpowiednio u 8% i 4% pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do 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 obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u dla 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 10<sup>9</sup>/l) - 12 % u kobiet w porównaniu do 5% u mężczyzn, oraz trombocytopenii (< 20 x 10<sup>9</sup>/l) – 9 % u kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn. Według danych dotyczących 400 chorych z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 4 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn w czasie pierwszego cyklu terapii. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznany 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 temozolamidu 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. Choć ilość danych jest ograniczona, wydaje się, że tolerancja u dzieci powinna być taka sama jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania temozolamidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

#### Doświadczenie uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu

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

*Tabela 6. Podsumowanie zdarzeń, związanych ze stosowaniem temozolamidu, odnotowanych po wprowadzeniu go do obrotu\**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze *</b>	
Niezbyt często:	Zakażenia wirusem cytomegalovirus, zakażenia i nawroty zakażenia wirusami takimi jak cytomegalovirus, hepatitis B †
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</b>	
Bardzo rzadko	zespół mielodysplastyczny, nowotwory złośliwe wtórne, w tym białaczka szpikowa
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo rzadko	długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna†
<b>Zaburzenia hormonalne*</b>	
Niezbyt często:	moczówka prosta
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo rzadko	śródmięszowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, niewydolność oddechowa†

<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych,
Niezbyt często	hiperbilirubinemia, cholestaza, zapalenie wątroby uszkodzenie wątroby, niewydolność wątroby†
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo rzadko	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona

† W tym przypadki zakończone zgonem

\* Częstości oszacowano 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Klinicznie oceniano u pacjentów dawki 500, 750, 1 000 i 1 250 mg/m<sup>2</sup> 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 jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął nadmierną dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, podana w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy 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 przypadku 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 O<sub>6</sub> guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N<sub>7</sub>. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie są spowodowane błędną naprawą adduktów metylowych.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów randomizowano do grupy leczonej temozolomidem i radioterapią (n=287) lub do grupy leczonej samą radioterapią (n=286). Przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni), zaczynając od pierwszego

dnia radioterapii do czasu jej zakończenia, pacjenci z grupy leczonej temozolomidem i radioterapią otrzymywali temozolomid (75 mg/m<sup>2</sup> pc.) raz na dobę. Następnie w 4 tygodnie po zakończeniu radioterapii rozpoczynano monoterapię temozolomidem (150 - 200 mg/m<sup>2</sup> pc.). Temozolomid podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Stosowano do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko radioterapię. W czasie radioterapii prowadzonej razem z leczeniem z temozolomidem konieczne było zapobieganie zapaleniu płuc wywoływanemu przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

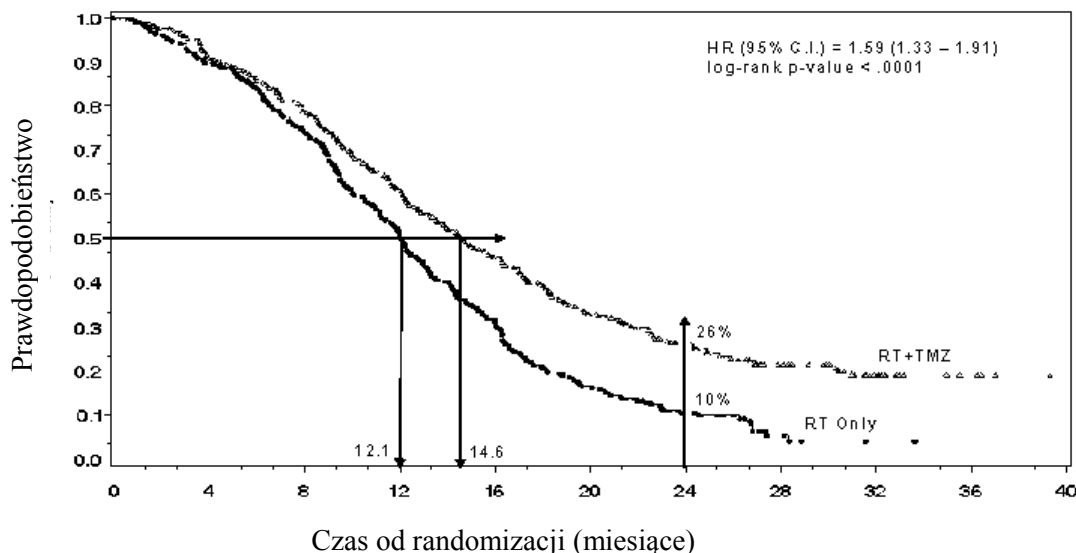
W okresie obserwacji po zakończeniu badania temozolomid podawano jako leczenie ratujące życie 161 pacjentom spośród 282 pacjentów (57 %) z grupy leczonej tylko radioterapią i 62 pacjentom spośród 277 pacjentów (22 %) z grupy leczonej temozolomid i radioterapią.

Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio – HR) dotyczący 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 temozolomidem. Oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26 % vs 10 %) jest większe dla grupy leczonej radioterapią i temozolomidem. Skojarzenie radioterapii z podawaniem temozolomidu, a następnie zastosowanie monoterapii temozolomidem w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym powoduje statystycznie istotne zwiększenie ogólnego czasu przeżycia w porównaniu do stosowania samej radioterapii (Rycina 1).

Populacja leczona i oczekująca na leczenie: ogólny czas przeżycia

HR (poziom ufności 95% C.I.) = 1,59 (1,33-1,91)

Wartość p w teście log-rank < 0,0001



Rycina 1. Krzywe Kaplan-Meiera ogólnego czasu przeżycia (populacja intent-to-treat – wyodrębniona wg zaplanowanego leczenia)

Wyniki badania nie były zgodne w podgrupie pacjentów w złym stanie ogólnym (WHO PS = 2, n = 70), jednak wskaźniki przeżycia ogólnego i czasu do progresji choroby były podobne w obu grupach. Nie wydaje się jednak, aby w tej grupie pacjentów istniały jakiegokolwiek nadmierne zagrożenia.

### Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofskiego [KPS]  $\geq 70$ ), z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i radioterapii pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których temozolomid podawano doustnie. Jedno z tych badań było badaniem nieporównawczym 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 temozolomidu i prokarbazyny. W obu badaniach podstawowym kryterium (pierwszorzędownym punktem końcowym) był wolny od progresji czas przeżycia (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 wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8 %. W badaniu randomizowanym, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla temozolomidu niż prokarbazyny (odpowiednio 21 % i 8 %, chi-kwadrat  $p = 0,008$ ) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (log rank  $p = 0,0063$ ). Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla temozolomidu i prokarbazyny (log rank  $p = 0,33$ ). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej temozolomid (60 %) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44 %) (chi-kwadrat  $p = 0,019$ ). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię wykazano korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

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

### Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu fazy II oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność doustnego temozolomidu w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym u których wystąpiła pierwsza wznowa, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił 46 %. Mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 5,4 miesiące. Mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesięcy. Na podstawie oceny ogólnych wyników, stopień reakcji na leczenie populacji ITT,  $n = 162$  (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) 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, co jest wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od progresji. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji, wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie reakcji na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji było ściśle skorelowane z utrzymaniem jakości życia lub jej poprawą.

### Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-metylo(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC samoistnie hydrolizuje do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasów nukleinowych, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O<sub>6</sub> i

N<sub>7</sub> guaniny. Porównując do AUC temozolomidu, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*, t<sub>1/2</sub> MTIC jest podobne do okresu półtrwania temozolomidu i wynosił 1,8 godziny.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom, temozolomid ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając stężenie maksymalne już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym znakowanego <sup>14</sup>C temozolomidu, średnie wydalanie <sup>14</sup>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 interakcji temozolomidu z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami. Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie temozolomidu do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wyniosło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

### Eliminacja

Okres półtrwania (t<sub>1/2</sub>) w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalania <sup>14</sup>C są nerki. Po podaniu doustnym około 5 % do 10 % podanej dawki leku jest wykrywane w moczu w ciągu 24 godzin w stanie niezmienionym, natomiast pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboksamidu (AIC) oraz niezidentyfikowanych metabolitów polarnych. Stężenie w osoczu zwiększa się w zależności od dawki. Klirens osoczowy, objętość dystrybucji i okres półtrwania są niezależne od dawki.

### Szczególne populacje

Analiza farmakokinetyki populacyjnej temozolomidu wykazała, że klirens osoczowy temozolomidu był niezależny od wieku, czynności nerek lub palenia tytoniu. W oddzielnym badaniu farmakokinetycznym 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, jednakże maksymalna tolerowana dawka (MTD) wynosiła 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 podawania), 3 cykle i 6 cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra, układ pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były letalne dla 60 % do 100 % badanych szczurów i psów występowało zwyrodnienie siatkówki. Większość skutków działań toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem niepożądanych zdarzeń wobec układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siatkówki. Jednakże, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siatkówki były rzędu dawek letalnych oraz nie stwierdzono podobnych działań w czasie badań klinicznych uznano, że spostrzeżenie to nie ma znaczenia klinicznego.

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki letalnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zależne od dawki zmniejszenie liczby leukocytów i płytek. U szczurów w czasie badania obejmującego 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rogowiak kolczystokomórkowy skóry, gruczolak podstawnokomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Szczury wydają się być szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie temozolomidu. 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 pozytywny wynik mutagenny.

## **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 (E 132)

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 (E 132)

140 mg:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Indygotyna (E 132)

180 mg:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

250 mg:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

#### Tusz drukarski czarny:

Szelak

Glikol propylenowy

Woda oczyszczona

Stężony roztwór amoniaku sodu

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek czarny (E 172)

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

## 6.3 Okres ważności

Butelka z HDPE

2 lata - 5mg, 20mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg

Saszetka

18 miesięcy – 5 mg

2 lata – 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg

## 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 butelkę szczelnie zamkniętą.

Saszetka

5mg, 20mg

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

100mg, 140mg, 180mg, 250mg

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## 5.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP z zabezpieczeniem gwarancyjnym, zawierająca zwitek z poliestru i środek pochłaniający wilgoć, zawierająca 5 kapsułek. Całość w tekturowym pudełku.

Saszetka z Papier/LDPE/Aluminium/Etylenu i kwasu akrylowego kopolimer

Każda saszetka zawiera jedną twardą kapsułkę.

Pudełko tekturowe zawiera 5 lub 20 twardych kapsułek, pojedynczo zamkniętych w saszetkach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kapsułek nie należy otwierać. Jeżeli kapsułka zostanie uszkodzona, należy unikać kontaktu zawartego w niej proszku ze skórą lub z błonami śluzowymi. Jeżeli produkt leczniczy Nogron wejdzie w kontakt ze skórą lub z błonami śluzowymi, należy go natychmiast zmyć dużą ilością wody z mydłem.

Pacjentom należy zalecić, aby przechowywali kapsułki w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci, najlepiej w szafce zamykanej na klucz. Przypadkowe połknięcie produktu u dzieci spowodować zgon.

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EGIS Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38  
Węgry

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

Pozwolenie nr 20879, 20880, 20881, 20882, 20883, 20884

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

14.01.2013

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

30.07.2015