

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda 5 mg zawiera 5 mg temozolomidu (*Temozolomidum*).
Każda kapsułka, twarda 20 mg zawiera 20 mg temozolomidu (*Temozolomidum*).
Każda kapsułka, twarda 100 mg zawiera 100 mg temozolomidu (*Temozolomidum*).
Każda kapsułka, twarda 140 mg zawiera 140 mg temozolomidu (*Temozolomidum*).
Każda kapsułka, twarda 180 mg zawiera 180 mg temozolomidu (*Temozolomidum*).
Każda kapsułka, twarda 250 mg zawiera 250 mg temozolomidu (*Temozolomidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

5 mg: Kapsułki, twarde, żelatynowe, o rozmiarze 0 (zielone, nieprzezroczyste wieczko/białe, nieprzezroczyste denko) z drukowaną cyfrą 5 na denku.
20 mg: Kapsułki, twarde, żelatynowe, o rozmiarze 0 (pomarańczowe, nieprzezroczyste wieczko/białe, nieprzezroczyste denko) z drukowaną cyfrą 20 na denku.
100 mg: Kapsułki, twarde, żelatynowe, o rozmiarze 0 (purpurowe, nieprzezroczyste wieczko/białe, nieprzezroczyste denko) z drukowaną cyfrą 100 na denku.
140 mg: Kapsułki, twarde, żelatynowe, o rozmiarze 0 (niebieskie, nieprzezroczyste wieczko/białe, nieprzezroczyste denko) z drukowaną cyfrą 140 na denku.
180 mg: Kapsułki, twarde, żelatynowe, o rozmiarze 0 (czekoladowy brąz, nieprzezroczyste wieczko/białe, nieprzezroczyste denko) z drukowaną cyfrą 180 na denku.
250 mg: Kapsułki, twarde, żelatynowe, o rozmiarze 0 (białe, nieprzezroczyste wieczko/białe, nieprzezroczyste denko) z drukowaną cyfrą 250 na denku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide Polpharma jest wskazany w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Temozolomide Polpharma powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz pkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomide Polpharma kapsułki twarde podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego), a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu 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 biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną, opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania temozolomidu.

Skojarzone leczenie temozolomidem można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni), jeśli są spełnione wszystkie wymienione warunki:

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

W czasie leczenia należy raz w tygodniu wykonywać badania krwi (morfologia z rozmazem). Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania 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 z radioterapią		
Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 2.	Stopień 3. lub 4.

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

Okres monoterapii

W cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego temozolomidem i radioterapią, rozpoczyna się monoterapię temozolomidem, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m² pc. raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m² pc., o ile toksyczność pozahematologiczna

wg CTC w czasie 1. cyklu była \leq stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę dawka jest stosowana w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

W czasie leczenia należy wykonywać badania krwi (morfologia z rozmazem) w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki 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 temozolomidu ($\text{mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$)	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 leczenia temozolomidem (TMZ) w czasie monoterapii		
Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	$< 1,0 \times 10^9/l$	patrz przypis b
Liczba płytek	$< 50 \times 10^9/l$	patrz przypis 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: należy przerwać podawanie temozolomidu, jeśli:

- poziom dawki -1 ($100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w dalszym ciągu powoduje dużą toksyczność
- po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

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

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom niepoddawany wcześniej chemioterapii temozolomidem podaje się lek 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 poddawanych 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).

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież

U dzieci 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 punkt 4.4 i punkt 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci z niewydolnością wątroby i nerek

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

Sposób podawania

Kapsułki należy podawać na czczo.

Kapsułki należy 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 wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia oportunistyczne i reaktywacja zakażeń

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

Zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*

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

Częstość występowania PCP może być większa, gdy temozolomid stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów czy nie rozwija się u nich PCP. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych równocześnie steroidami. U pacjentów stosujących TMZ, w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami, zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby na skutek reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach skutkującego zgonem pacjenta. W przypadku pacjentów z dodatnimi wynikami badań serologicznych w celu wykrycia obecności wirusa zapalenia wątroby

typu B (w tym u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby), przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się z ekspertem w dziedzinie chorób wątroby. Podczas leczenia pacjentów należy monitorować i wdrażać odpowiednie postępowanie.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych 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 obserwowano przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory złośliwe, w tym białaczkę szpikową (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwwymiotne

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

- Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym
Zaleca się, aby leki przeciwwymiotne były podane w leczeniu skojarzonym przed zastosowaniem pierwszej dawki temozolomidu. Bardzo wskazane jest, aby były podane w czasie monoterapii.
- Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję
Pacjenci, u których występowały podczas poprzednich cykli leczenia ciężkie wymioty (stopień 3 lub 4) mogą wymagać leczenia przeciwwymiotnego.

Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych temozolomidem może wystąpić zahamowanie czynności szpiku, włącznie z długotrwałą pancytopenią, które może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej, czasem ze skutkiem śmiertelnym. W niektórych przypadkach ocenę komplikuje jednoczesne podawanie leków, stosowanych w terapii niedokrwistości aplastycznej, w tym karbamazepiny, fenytoiny oraz sulfametoksazolu/trimetoprymu.

Przed podaniem leku wartości następujących parametrów laboratoryjnych muszą wynosić: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać co tydzień, do czasu, gdy całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregoś z cykli chemioterapii całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki leku należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 mg/m² pc., 150 mg/m² pc. i 200 mg/m² pc. Najmniejszą zalecaną dawką jest 100 mg/m² pc.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczeń klinicznych w stosowaniu temozolomidu u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania leku u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.2 i 5.1).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (>70 lat)

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

Stosowanie u mężczyzn

Należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że nie należy poczynać 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 (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W pojedynczym badaniu klinicznym fazy I, podanie temozolomidu z ranitydyną nie miało wpływu na wielkość wchłaniania temozolomidu lub narażenie na jego aktywny metabolit monometylo-triazenoimidazolo-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 zmiany C_{max} mają znaczenie kliniczne, produkt Temozolomide Polpharma nie powinien być stosowany z pokarmem.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w II fazie badań klinicznych, stwierdzono że jednoczesne podanie z deksametazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondansetronem, antagonistami receptora H_2 lub fenobarbitem nie zmieniało klirensu 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. Ze względu na to, że temozolomid nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł mieć wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie temozolomidu w skojarzeniu z innymi lekami mioelosupresyjnymi 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 temozolomidu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących temozolomid w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować

produktu Temozolomide Polpharma u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania leku podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Płodność męska

Temozolomid może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że powinni unikać 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 nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia temozolomidem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych temozolomidem w skojarzeniu 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 odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach (tabela 4. i 5.). Prezentowane są one po każdej tabeli.

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

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia skojarzonego i monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym		
Klasyfikacja układów i narządów	Temozolomid w skojarzeniu z radioterapią n=288*	Monoterapia temozolomidem n=224

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często:	Zakażenia, opryszczka zwykła, zakażenie ran, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia, kandydoza jamy ustnej
Niezbyt często:		Opryszczka zwykła, półpasiec, objawy grypopodobne
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Często:	Neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia	Gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia
Niezbyt często:	Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość	Limfopenia, wybroczyny
Zaburzenia endokrynologiczne		
Niezbyt często:	Objawy przypominające zespół Cushinga	Objawy przypominające zespół Cushinga
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często:	Jadłowstręt	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie masy ciała	Hiperglikemia, zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne		
Często:	Lęk, labilność emocjonalna, bezsenność	Lęk, depresja, labilność emocjonalna, bezsenność
Niezbyt często:	Pobudzenie, apatia, zaburzenia zachowania, depresja, omamy	Omamy, amnezja
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często:	Ból głowy	Drgawki, ból głowy
Często:	Drgawki, zmniejszenie świadomości, senność, afazja, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, splątanie, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, neuropatia, parastezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład połowiczny, afazja, zaburzenia równowagi, senność, splątanie, zawroty głowy, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, dysfazja, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia, neuropatia obwodowa, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, zaburzenia pozapiramidowe, niedowład połowiczny, ataksja, zaburzenia zdolności poznawczej, dysfazja, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	Porażenie połowiczne, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia

Zaburzenia oka		
Często:	Zamglone widzenie	Ubytki w polu widzenia, zamglone widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często:	Zaniewidzenie połowicze, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia widzenia, ubytki w polu widzenia, ból gałki ocznej	Zmniejszenie ostrości wzroku, ból gałki ocznej, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika		
Często:	Zaburzenia słuchu	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szumy uszne, nadwrażliwość na dźwięki, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy, ból ucha
Zaburzenia serca		
Niezbyt często:	Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		
Często:	Krwotok, obrzęk, obrzęk nóg	Krwotok, zakrzepica żył głębokich, obrzęk nóg
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nadciśnienie	Zator tętnicy płucnej, obrzęk, obrzęki obwodowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Często:	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel
Niezbyt często:	Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa	Zapalenie płuc, zapalenie zatok, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często:	Zaparcie, nudności, wymioty	Zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, ból brzucha, dyspepsja, zaburzenia połykania	Zapalenie jamy ustnej, biegunka, dyspepsja, zaburzenia połykania, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często:		Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nieokreślone), zapalenie żołądka i jelit, guzki krwawnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często:	Wysypka, łysienie	Wysypka, łysienie
Często:	Zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, świąd	Suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, zaburzenia pigmentacji	Rumień, zaburzenia pigmentacji, nasilona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Często:	Słabość mięśni, ból stawów	Słabość mięśni, ból stawów, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Niezbyt często:	Miopatia, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni	Miopatia, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		

Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu	Nietrzymanie moczu
Niezbyt często:		Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Niezbyt często:	Impotencja	Krwawienie z pochwy, krwotok miesiączkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często:	Zmęczenie	Zmęczenie
Często:	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, obrzęk twarzy, ból, zaburzenia smaku	Reakcje alergiczne, gorączka, zmiany popromienne, ból, zaburzenia smaku
Niezbyt często:	Astenia, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, przebarwienie języka, omamy węchowe, pragnienie	Astenia, obrzęk twarzy, ból, pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, choroby zębów,
Badania diagnostyczne		
Często:	Zwiększenie aktywności AIAT	Zwiększenie aktywności AIAT
Niezbyt często:	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 na rynek.

Tabela 5. Działania niepożądane u pacjentów z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc wywołane przez PCP

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Neutropenia lub limfopenia (stopień 3.- 4.) trombocytopenia (stopień 3.- 4.)
Niezbyt często:	Pancytopenia, niedokrwistość (stopień 3.- 4.), leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Bóle głowy
Często:	Senność, zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Wymioty, nudności, zaparcie
Często:	Biegunka, bóle brzucha, dyspepsja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Wysypka, świąd, łysienie
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, erytrodermia, pokrzywka, osutka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Uczucie zmęczenia
Często:	Gorączka, osłabienie, uczucie sztywności mięśni, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku
Bardzo rzadko:	Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy

Wyniki badań laboratoryjnych

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19% i 17% pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia 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 analizie farmakokinetyki populacyjnej na podstawie doświadczeń z badań klinicznych uwzględniono 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilii obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC < 0,5 x 10⁹/l) - 12% u kobiet w porównaniu do 5% u mężczyzn, oraz trombocytopenii (< 20 x 10⁹/l) - 9% u kobiet w porównaniu do 3% u mężczyzn. Według danych 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 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. Choć 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 leku na rynek

Następujące dodatkowe ciężkie działania niepożądane zostały zidentyfikowane podczas stosowania leku po wprowadzeniu go 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 [†]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko:	Długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna [†]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Bardzo rzadko:	Zespół mielodysplastyczny (MDS), nowotwory złośliwe wtórne, w tym białaczka szpikowa
Zaburzenia endokrynologiczne*	
Niezbyt często:	Moczówka prosta
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko:	Śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, niewydolność oddechowa [†]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*	
Często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Niezbyt często:	Hiperbilirubinemia, cholestaza, zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, niewydolność wątroby [†]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko:	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Steyensa-Johnsona

[†]W tym przypadku 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 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: L01AX03.

Mechanizm działania

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

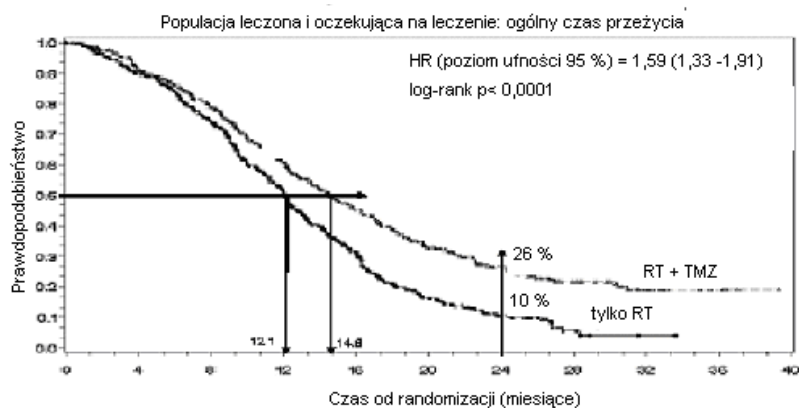
Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

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



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

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofskiego [KPS] ≥ 70), 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 (pierwszorzędowym 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 wielośrodkowych, prospektywnych badaniach fazy II oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stosowania 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 odpowiedzi 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 odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji było ściśle skorelowane z utrzymaniem jakości życia lub jej poprawą.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych temozolomid podawano doustnie przez 5 dni co 28 dni dzieciom (w wieku 3-18 lat) z 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-amino-imidazolo-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 O6 i N7 guaniny. Porównując do AUC temozolomidu, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4% i 23%. *In vivo*, $t_{1/2}$ MTIC jest podobne do okresu półtrwania temozolomidu i 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 ^{14}C temozolomidu, średnie wydalanie ^{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 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. Przenikanie temozolomidu do płynu m.-rdz. zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło około 30% AUC oznaczonego w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalania ^{14}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-karboksyamidu oraz niezidentyfikowanych metabolitów polarnych.

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

Populacje szczególne

Analiza farmakokinetyki 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 łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby były podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

U dzieci wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednakże 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 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 śmiertelne dla 60% do 100% badanych szczurów i psów występowało zwyrodnienie siatkówki. Większość efektów toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem niepożądanych zdarzeń ze strony układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siatkówki. Jednakże, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siatkówki były rzędu dawek śmiertelnych oraz nie stwierdzono porównywalnych efektów w czasie badań klinicznych uznano, że spostrzeżenie to nie ma znaczenia klinicznego.

Temozolomid jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. Temozolomid jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zależne od dawki zmniejszenie liczby leukocytów i płytek. 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 dały pozytywną odpowiedź mutageną.

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:

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

20 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

100 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygotyna (E132)

140 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygotyna (E132)

180 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

250 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Nadruk:
Szelak
Glikol propylenowy
Woda oczyszczona
Stężony roztwór amoniaku
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

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

Saszetki:
18 miesięcy - 5 mg

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka:
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Saszetki:
5 mg, 20 mg:
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg:
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka:

5 kapsulek w butelce z HDPE z zamknięciem z PP z zabezpieczeniem gwarancyjnym, zawierającej zwitek z poliestru i środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku.

Saszetki:

5 saszetek (5 x 1 kapsułka) lub 20 saszetek (20 x 1 kapsułka), w tekturowym pudełku.
Saszetka z Papier/LDPE/Aluminium/Etylenu i kwasu akrylowego kopolimeru.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

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

5 mg:	Pozwolenie nr 21056
20 mg:	Pozwolenie nr 21057
100 mg:	Pozwolenie nr 21058
140 mg:	Pozwolenie nr 21059
180 mg:	Pozwolenie nr 21060
250 mg:	Pozwolenie nr 21061

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.03.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.03.2016 r.