

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Temostad, 5 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 87 mg bezwodnej laktozy.

Temostad, 20 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 72 mg bezwodnej laktozy oraz żółcień pomarańczową (E 110), lak.

Temostad, 100 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 84 mg bezwodnej laktozy.

Temostad, 140 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 117 mg bezwodnej laktozy.

Temostad, 180 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg bezwodnej laktozy.

Temostad, 250 mg

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 209 mg bezwodnej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Temostad, 5 mg

Twarde kapsułki żelatynowe o średnicy około 5,7 mm i długości około 15,9 mm, z białym, nieprzeźroczystym korpusem i wieczkiem z dwoma zielonymi paskami oraz nadrukiem „T 5 mg” na korpusie wykonanym zielonym tuszem.

Temostad, 20 mg

Twarde kapsułki żelatynowe o średnicy około 6,2 mm i długości około 18 mm, z białym, nieprzeźroczystym korpusem i wieczkiem z dwoma pomarańczowymi paskami oraz nadrukiem „T 20 mg” na korpusie wykonanym pomarańczowym tuszem.

Temostad, 100 mg

Twarde kapsułki żelatynowe o średnicy około 6,8 mm i długości około 19,4 mm, z białym, nieprzeźroczystym korpusem i wieczkiem z dwoma różowymi paskami oraz nadrukiem „T 100 mg” na korpusie wykonanym różowym tuszem.

Temostad, 140 mg

Twarde kapsułki żelatynowe o średnicy około 7,5 mm i długości około 21,7 mm, z białym, nieprzeźroczystym korpusem i wieczkiem z dwoma niebieskimi paskami oraz nadrukiem „T 140 mg” na korpusie wykonanym niebieskim tuszem.

Temostad, 180 mg

Twarde kapsułki żelatynowe o średnicy około 7,5 mm i długości około 21,7 mm, z białym, nieprzeźroczystym korpusem i wieczkiem z dwoma czerwonymi paskami oraz nadrukiem „T 180 mg” na korpusie wykonanym czerwonym tuszem.

Temostad, 250 mg

Twarde kapsułki żelatynowe o średnicy około 7,5 mm i długości około 21,7 mm, z białym, nieprzeźroczystym korpusem i wieczkiem z dwoma czarnymi paskami oraz nadrukiem „T 250 mg” na korpusie wykonanym czarnym tuszem.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Temostad jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią (ang. *Radiotherapy* - RT), a następnie w monoterapii.
- dzieci od trzech 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**

Produkt Temostad powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz punkt 4.4).

#### Dawkowanie

##### *Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym*

Produkt Temostad podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego), a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu (TZM) w monoterapii (okres monoterapii).

### Okres leczenia skojarzonego

TMZ podaje się doustnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania TMZ. Skojarzone leczenie TMZ można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni), jeśli spełnione są wszystkie wymienione warunki:

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

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

**Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania TMZ w czasie skojarzonego leczenia radioterapią i TMZ**

Toksyczność	TMZ przerwanie <sup>a</sup>	TMZ zaprzestanie
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek krwi	$\geq 10$ i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	CTC Stopień 2.	CTC Stopień 3. lub 4.

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

### Okres monoterapii

Cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego TMZ z RT, rozpoczyna się monoterapię TMZ, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m<sup>2</sup> pc., jeśli 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 krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy jej zwiększać w kolejnych cyklach. Dawka raz zwiększona do 200 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę 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 wykonać pełne badanie krwi (morfologia) w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki TMZ). Dawkę TMZ należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu, kierując się danymi zawartymi w **Tabeli 3.**

**Tabela 2. Poziomy dawek TMZ w okresie monoterapii**

Poziom dawki	Dawka (mg/m <sup>2</sup> 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 TMZ w okresie monoterapii**

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

<sup>a</sup>: poziomy dawki TMZ są wymienione w Tabeli 2.

<sup>b</sup>: należy zaprzestać podawania TMZ jeśli:

- poziom dawki -1 (100 mg/m<sup>2</sup> pc.) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność
- po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

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

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie poddawanym wcześniej chemioterapii TMZ podaje się lek doustnie w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> 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 dawka początkowa wynosi 150 mg/m<sup>2</sup> 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, o ile nie wystąpi toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

#### Szczególne populacje

##### *Dzieci i młodzież*

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

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

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

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

### Sposób podawania

Produkt Temostad należy podawać na czczo.

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

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

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

Zakażenia oportunistyczne i odnowienie zakażeń

Podczas leczenia TMZ (patrz punkt 4.8) mogą wystąpić zakażenia oportunistyczne (takie jak zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*) i odnowienie zakażenia (takie jak HBV, CMV).

#### Zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*

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

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

#### HBV

Zapalenie wątroby spowodowane odnowieniem wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV), którego skutkiem w niektórych zgłoszonych przypadkach może być śmierć.

Należy odpowiednio skonsultować leczenie rozpoczynając terapię u pacjentów **o pozytywnych wynikach serologicznych dotyczących zapalenia wątroby typu B** ( w tym o wynikach u pacjentów z czynną chorobą )

Podczas leczenia pacjentów należy odpowiednio monitorować.

### Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych TMZ (patrz punkt 4.8) stwierdzano uszkodzenie wątroby, w tym niewydolność wątroby, zakończoną zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Jeśli ich wyniki nie są prawidłowe, przed rozpoczęciem leczenia TMZ lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka leczenia TMZ, w tym możliwości wystąpienia niewydolności wątroby zakończonej zgonem. U pacjentów przechodzących 42-dniowy cykl leczenia, testy czynnościowe wątroby należy powtórzyć w połowie cyklu. U wszystkich pacjentów testy czynnościowe wątroby należy wykonać po zakończeniu każdego cyklu leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły istotne nieprawidłowości czynności wątroby, lekarz powinien dokonać oceny korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia. Toksyczność TMZ w stosunku do wątroby może wystąpić po kilku tygodniach lub nawet po dłuższym czasie po ostatnim leczeniu TMZ.

### Nowotwory złośliwe

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

### Leczenie przeciwwymiotne:

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

### *Pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym:*

Profilaktyczne leczenie przeciwwymiotne jest zalecane przed podaniem pierwszej dawki TMZ w leczeniu skojarzonym i jest bardzo wskazane w czasie monoterapii.

### *Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję*

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

### Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych TMZ może wystąpić zahamowanie czynności szpiku kostnego, w tym długotrwała pancytopenia, która 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 dawki, wartości następujących parametrów laboratoryjnych muszą wynosić: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  i liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$ . 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 ją co tydzień, aż ANC osiągnie wartość  $> 1,5 \times 10^9/l$ , a liczba płytek krwi  $> 100 \times 10^9/l$ . Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii ANC mniejszy się  $< 1,0 \times 10^9/l$  lub liczba płytek krwi będzie  $< 50 \times 10^9/l$ , w następnym cyklu dawki należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują  $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ,  $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ , i  $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ . Najmniejszą zalecaną dawką jest  $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$

### Dzieci i młodzież

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

### Pacjenci w podeszłym wieku (> 70 lat)

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

### Stosowanie u mężczyzn

Należy poinformować mężczyzn leczonych TMZ, że nie należy poczynić dziecka podczas leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

### Laktoza

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

Temostad, 20 mg

Substancja pomocnicza znajdująca się w otoczce kapsułki, żółcień pomarańczowa FCF (E110), może powodować reakcje alergiczne.

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

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

Podanie TMZ z pokarmem powodowało zmniejszenie  $C_{max}$  o 33% i wartości pola pod krzywą (AUC) o 9%.

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany  $C_{max}$  mają znaczenie kliniczne, produkt Temostad powinien być stosowany bez pokarmu.

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

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu TMZ na metabolizm lub wydalanie innych produktów leczniczych. Ze względu na to, że TMZ 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 TMZ w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

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

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania u kobiet w ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących TMZ w dawce 150 mg/m<sup>2</sup> pc. wykazano działanie teratogenne i (lub)

uszkadzające płód (patrz punkt 5.3). Dlatego nie należy stosować produktu Temostad u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania produktu podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

#### Karmienie piersią

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

#### Kobiety w wieku rozrodczym

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

#### Płodność męska

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

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

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych TMZ w skojarzeniu z RT lub w monoterapii poprzedzonej RT, 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 TMZ równocześnie z RT 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.

W tabelach, działania 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ). 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 w okresie monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym.



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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>TMZ w skojarzeniu z RT n=288*</b>	<b>Monoterapia TMZ n=224</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Często:	Zakażenia, opryszczka zwykła, zakażenie ran, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia, kandydoza jamy ustnej
Niezbyt często:		Opryszczka zwykła, półpasiec, objawy grypopodobne
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
Często:	Neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia	Gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia
Niezbyt często:	Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość	Limfopenia, wybroczyny
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>		
Niezbyt często:	Objawy przypominające zespół Cushinga	Objawy przypominające 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 alkalicznej, zwiększenie masy ciała	Hiperglikemia, zwiększenie masy ciała
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		
Często:	Lęk, labilność emocjonalna, bezsenność	Lęk, depresja, labilność emocjonalna, bezsenność
Niezbyt często:	Pobudzenie, apatia, zaburzenia zachowania, depresja, omamy	Omamy, amnezja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Bardzo często:	Ból głowy	Drgawki, ból głowy
Często:	Drgawki, zmniejszenie świadomości, senność, afazja, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, splątanie, zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, neuropatia, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia	Niedowład 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 chodu, nadwrażliwość	Porażenie połowiczne, ataksja, zaburzenia koordynacji, zaburzenia chodu, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia

	na dotyk, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia neurologiczne (nieokreślone), neuropatia obwodowa	
<b>Zaburzenia oka</b>		
Często:	Niewyraźne widzenie	Ubytek pola widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Niezbyt często:	Niedowidzenie połowiczne, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia widzenia, ubytek pola widzenia, ból oka	Zmniejszenie ostrości wzroku, ból oka, suchość oka
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>		
Często:	Zaburzenia słuchu	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Niezbyt często:	Zapalenie ucha środkowego, szumy uszne, nadwrażliwość na dźwięki, ból ucha	Głuchota, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból ucha,
<b>Zaburzenia serca</b>		
Niezbyt często:	Kołatanie serca	
<b>Zaburzenia naczyńniowe</b>		
Często:	Krwotok, obrzęk, obrzęk nóg	Krwotok, zakrzepica żył głębokich, obrzęk nóg
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nadciśnienie	Zator tętnicy płucnej, obrzęk, obrzęki obwodowe
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
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
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
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 błony śluzowej żołądka i jelit, guzki krwawnicze
<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, zaburzenia pigmentacji	Rumień, zaburzenia pigmentacji, nasilona potliwość
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		
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
<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, nagłe 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 AIAT	Zwiększenie aktywności AIAT
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Gamma GT i AspAT	

\*Pacjent randomizowany do grupy leczonej tylko RT, otrzymywał TMZ i RT.

#### *Wyniki badań laboratoryjnych*

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

#### *Glejak złośliwy nawracający lub wykazujący wznowę*

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (34%) i wymioty (36%). Objawy te wykazywały zwykle stopień nasilenia 1. lub 2. (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i ustępowały samoistnie albo były szybko opanowywane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabela 5. obejmuje działania niepożądane zgłoszone w czasie badań klinicznych dotyczących glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję i po wprowadzeniu do obrotu TMZ.

*Tabela 5. Działania niepożądane u pacjentów z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję*

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Rzadko:	Zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc wywołane przez PCP
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często:	Neutropenia lub limfopenia (stopień 3.-4.), trombocytopenia (stopień 3.-4.)
Niezbyt często:	Pancytopenia, niedokrwistość (stopień 3.-4.), leukopenia
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Zmniejszenie masy ciała
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często:	Ból głowy
Często:	Senność, zawroty głowy, parestezje
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często:	Duszność
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często:	Wymioty, nudności, zaparcie
Często:	Biegunka, ból brzucha, dyspepsja
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często:	Wysypka, świąd, łysienie
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, erytrodermia, pokrzywka, osutka
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, osłabienie, dreszcze, złe samopoczucie, ból, zaburzenia smaku
Bardzo rzadko:	Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy

*Wyniki badań laboratoryjnych:*

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19% i 17% pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia TMZ 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 populacji wzięło udział 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 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 TMZ 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 TMZ u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

#### Doświadczenie uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

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

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

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*</b>	
Niezbyt często:	Zakażenie wirusem cytomegalii, odnowienie zakażenia wirusem cytomegalii, wirus zapalenia wątroby typu B †
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo rzadko:	długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna †
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</b>	
Bardzo rzadko:	zespół mielodysplastyczny (MDS), nowotwory złośliwe wtórne, w tym białaczka szpikowa
<b>Zaburzenia endokrynologiczne*</b>	
Niezbyt często:	moczówka prosta
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo rzadko:	śródmiażdżowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, niewydolność oddechowa †
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*</b>	
Często:	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Nieznana:	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 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](mailto: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/m<sup>2</sup> pc. (całkowita dawka w cyklu podana w czasie 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, przyjęta w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę dłużej niż 5 dni (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<sup>6</sup> guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N<sup>7</sup>. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktu metylowego.

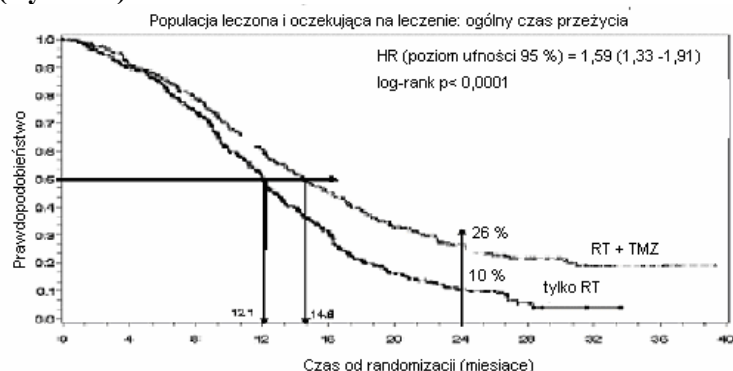
#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów randomizowano do grupy leczonej TMZ i RT (n=287) lub do grupy leczonej samą RT (n=286). Przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni), zaczynając od pierwszego dnia RT do czasu jej zakończenia, pacjenci z grupy leczonej TMZ i RT otrzymywali TMZ (75 mg/m<sup>2</sup> pc.) raz na dobę. Następnie w 4 tygodnie po zakończeniu radioterapii rozpoczynano monoterapię TMZ (150 – 200 mg/m<sup>2</sup> pc.). TMZ podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Stosowano do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko RT. W czasie RT skojarzonej z leczeniem z TMZ konieczna była profilaktyka zapalenia płuc wywoływanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

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

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



Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia (dla populacji Intent-to-treat)

Wyniki badania nie były zgodne z wynikami w podgrupie pacjentów w złym stanie ogólnym (WHO PS=2, n=70), w której to podgrupie ogólny czas przeżycia i czas do wystąpienia progresji były podobne w obu ramionach badania. 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]  $\geq 70$ ), z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i RT pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których TMZ podawano doustnie. Jedno z tych badań było badaniem nieporównawczym przeprowadzonym w grupie 138 pacjentów (29% otrzymywało wcześniej chemioterapię). Drugie badanie było randomizowanym badaniem z aktywną kontrolą, w którym w grupie 225 pacjentów (67% poddano wcześniej chemioterapii nitrozomocznikiem) porównywano skuteczność TMZ 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 aktywną kontrolą po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla TMZ niż prokarbazyny (odpowiednio 21% i 8%, chi-kwadrat  $p = 0,008$ ) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (log rank  $p = 0,0063$ ). Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla TMZ i prokarbazyny (log rank  $p = 0,33$ ). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej TMZ (60%) w porównaniu z grupą



otrzymującą prokarbazynę (44%) (chikwadrat  $p = 0,019$ ). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię wykazano korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

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

### Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowych, prospektywnych badaniach fazy II oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stosowania TMZ w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym, u których wystąpiła pierwsza wznowa, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił 46%. Mediana PFS (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 6-miesięczny czas przeżycia, 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 TMZ 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 TMZ była podobna jak u dorosłych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

TMZ ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-metylo (triazeno-1-yl)imidazolo-4-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<sup>6</sup> i N<sup>7</sup> guaniny. Porównując do AUC TMZ, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4% i 23%. *In vivo*,  $t_{1/2}$  MTIC jest podobne do okresu półtrwania TMZ i wynosił 1,8 godziny.

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

TMZ w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (10% do 20%), w związku z czym, nie przewiduje się interakcji TMZ z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami. Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że TMZ przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie TMZ do CSF

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  $^{14}\text{C}$  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.

### Populacje szczególne

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

U dzieci i młodzieży 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 śmiertelne dla 60% do 100% badanych szczurów i psów występowało zwyrodnienie siatkówki. Większość efektów toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem niepożądanych zdarzeń wobec 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.

TMZ jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym.

TMZ 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 TMZ. 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 aberacji chromosomowych ludzkich limfocytów krwi obwodowej (ang. Human Peripheral Blood Lymphocyte - HPBL) dały pozytywną odpowiedź mutagenną.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Temostad, 5 mg:*

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,  
karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A),  
krzemionka koloidalna bezwodna,  
kwas winowy,  
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,  
tytanu dwutlenek (E 171).

Tusz:

szelak,  
glikol propylenowy,  
tytanu dwutlenek (E 171),  
żelaza tlenek żółty (E 172),  
indygotyna (E 132), lak.

*Temostad, 20 mg:*

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,  
karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A),  
krzemionka koloidalna bezwodna,  
kwas winowy,  
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,  
tytanu dwutlenek (E 171).

Tusz:

szelak,  
glikol propylenowy,  
tytanu dwutlenek (E 171),  
zółcień pomarańczowa (E 110), lak.

*Temostad, 100 mg:*

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,  
karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A),  
krzemionka koloidalna bezwodna,  
kwas winowy,  
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,  
tytanu dwutlenek (E 171).

Tusz:

szelak,

glikol propylenowy,  
tytanu dwutlenek (E 171)  
żelaza tlenek czerwony (E 172)  
żelaza tlenek żółty (E 172)

*Temostad, 140 mg:*

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,  
karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A),  
krzemionka koloidalna bezwodna,  
kwas winowy,  
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,  
tytanu dwutlenek (E 171).

Tusz:

szelak,  
glikol propylenowy,  
indygotylna (E 132), lak.

*Temostad, 180 mg:*

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,  
karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A),  
krzemionka koloidalna bezwodna,  
kwas winowy,  
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,  
tytanu dwutlenek (E 171).

Tusz:

szelak,  
glikol propylenowy,  
żelaza tlenek czerwony (E 172).

*Temostad, 250 mg:*

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,  
karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A),  
krzemionka koloidalna bezwodna,  
kwas winowy,  
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,  
tytanu dwutlenek (E 171).

Tusz:  
szelak,  
glikol propylenowy,  
żelaza tlenek czarny (E 172).

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z oranżowego szkła typu III z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, z zakrętką z PP posiadającą zabezpieczenie gwarancyjne w tekturowym pudełku, zawierająca 5 lub 20 kapsulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

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

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

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

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Temostad, 5 mg: 17324  
Temostad, 20 mg: 17325  
Temostad, 100 mg: 17326  
Temostad, 140 mg: 17327  
Temostad, 180 mg: 17328  
Temostad, 250 mg: 17329

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28-09-2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.05.2015

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

02.03.2016