

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temodal 5 mg kapsułki twarde
Temodal 20 mg kapsułki twarde
Temodal 100 mg kapsułki twarde
Temodal 140 mg kapsułki twarde
Temodal 180 mg kapsułki twarde
Temodal 250 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu (temozolomidum).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 132,8 mg bezwodnej laktozy.

20 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu (temozolomidum).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 182,2 mg bezwodnej laktozy.

100 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu (temozolomidum).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 175,7 mg bezwodnej laktozy.

140 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu (temozolomidum).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 246 mg bezwodnej laktozy.

180 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu (temozolomidum).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 316,3 mg bezwodnej laktozy.

250 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu (temozolomidum).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 154,3 mg bezwodnej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

5 mg kapsułki twarde (kapsułki).

Kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko, zielone, nieprzezroczyste wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL”. Na denku znajduje się napis „5 mg”, logo Schering-Plough oraz dwa paski.

20 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko, żółte, nieprzezroczyste wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL”. Na denku znajduje się napis „20 mg”, logo Schering-Plough oraz dwa paski.

100 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko, różowe, nieprzezroczyste wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL”. Na denku znajduje się napis „100 mg”, logo Schering-Plough oraz dwa paski.

140 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko, niebieskie wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL”. Na denku znajduje się napis „140 mg”, logo Schering-Plough oraz dwa paski.

180 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko, pomarańczowe, nieprzezroczyste wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL”. Na denku znajduje się napis „180 mg”, logo Schering-Plough oraz dwa paski.

250 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Kapsułki twarde mają białe, nieprzezroczyste denko oraz wieczko i oznakowane są czarnym tuszem. Na wieczku znajduje się napis „TEMODAL”. Na denku znajduje się napis „250 mg”, logo Schering-Plough oraz dwa paski.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temodal 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

Temodal 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

Temodal 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). Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania temozolomidu w czasie leczenia skojarzonego zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

<i>Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania temozolomidu (TMZ) w czasie skojarzonego leczenia radioterapią i temozolomidem</i>		
<i>Toksyczność</i>	<i>TMZ przerwanie^a</i>	<i>TMZ zaprzestanie</i>
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

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 mg/m² pc. na dobę dawka jest stosowana w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu leczniczego, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

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

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

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

a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.

b: należy przerwać podawanie temozolomidu, jeśli:

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

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

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie poddawanym wcześniej chemioterapii, temozolomid podaje się doustnie w dawce 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi 150 mg/m² pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m² pc. raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Populacje szczególne

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych temozolomid stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. U tych dzieci dane te są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Nie ma 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 produktu leczniczego temozolomid u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C Childa) oraz z niewydolnością nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości temozolomidu mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu zaawansowania. Jednakże, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Produkt leczniczy Temodal kapsułki twarde 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).

Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

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

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, w tym z długotrwałą pancytopenią, 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 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 któregośkolwiek cyklu 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. Doświadczenie w stosowaniu leku u dzieci starszych i młodzieży jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów 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 zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania temozolomidu u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Stosowanie u mężczyzn

Należy poinformować mężczyzn leczonych temozolomidem, że nie należy poczynać dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 leczniczy Temodal 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 fenobarbitalem 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 leczniczego Temodal 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 ludzkiego; dlatego też, należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia temozolomidem.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Płodność męska

Temozolomid może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego mężczyźni leczeni temozolomidem powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne i należy poinformować ich, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące 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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów leczonych temozolomidem w badaniu klinicznym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy, zmęczenie, drgawki, i wysypka. Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często. Prezentowane są w Tabeli 4.

U pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, nudności (43%) i wymioty (36%) miały zwykle stopień 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i były samoograniczające się lub łatwo kontrolowane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu temozolomidu do obrotu wymieniono w Tabeli 4. 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 ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Tabela 4. Działania niepożądane występujące w czasie leczenia temozolomidem</i>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zakażenia, półpasiec, zapalenie gardła ^a , kandydoza jamy ustnej
Niezbyt często:	Zakażenia oportunistyczne (w tym zapalenie płuc wywołane przez PCP); posocznica [†] , opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [†] , zakażenie wirusem CMV, reaktywacja zakażenia wirusem CMV, reaktywacja zakażenia, takiego jak zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B [†] , opryszczką zwykłą, zakażenia ran, zapalenie żołądka i jelit ^b
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Zespół mielodysplastyczny (ang. MDS, myelodysplastic syndrome), nowotwory złośliwe wtórne, w tym białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia, niedokrwistość
Niezbyt często:	Długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna [†] , pancytopenia, wybroczyny
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Objawy przypominające zespół Cushinga ^c
Niezbyt często:	Moczówka prosta
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Pobudzenie, amnezja, depresja, lęk, dezorientacja, bezsenność
Niezbyt często:	Zaburzenia zachowania, labilność emocjonalna, omamy, apatia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Drgawki, niedowład połowiczny, afazja/dysfazja, ból głowy
Często:	Ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia zdolności poznawczej, zaburzenia koncentracji, zmniejszenie świadomości, zawroty głowy, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia pamięci, zaburzenia neurologiczne, neuropatia ^d ,

<i>Tabela 4. Działania niepożądane występujące w czasie leczenia temozolomidem</i>	
	parastezje, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, porażenie połowicze, zaburzenia pozapiramidowe, omamy węchowe, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia, zaburzenia koordynacji
Zaburzenia oka	
Często:	Zaniewidzenie połowicze, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia ^e , ubytki w polu widzenia, diplopia, ból gałki ocznej
Niezbyt często:	Zmniejszenie ostrości wzroku, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Głuchota ^f , zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha ^g
Niezbyt często:	Zaburzenia słuchu, nadwrażliwość na dźwięki, zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Krwotok, zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Zapalenie płuc, duszność, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często:	Niewydolność oddechowa [†] , śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, ból brzucha ^h , dyspepsja, zaburzenia połykania
Niezbyt często:	Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, guzki krwawicze, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Niewydolność wątroby [†] , uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, cholestaza, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka, łysienie
Często:	Rumień, suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, erytrodermia, złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, pokrzywka, osutka, zapalenie skóry, nasilona potliwość, zaburzenia pigmentacji
Częstość nieznana:	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Miopatia, słabość mięśni, ból stawów, ból

<i>Tabela 4. Działania niepożądane występujące w czasie leczenia temozolomidem</i>	
	pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu
Niezbyt często:	Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana:	Krwawienie z pochwy, mennorrhagia, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi, impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne, astenia, złe samopoczucie, ból, obrzęk, obrzęk obwodowy ⁱ
Niezbyt często:	Pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienie języka, pragnienie, choroby zębów
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^l , zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Uszkodzenia spowodowane promieniowaniem ^k

^a W tym zapalenie gardła, zapalenie gardła i nosogardzieli, paciorkowcowe zapalenie gardła

^b W tym zapalenie żołądka i jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit

^c W tym objawy przypominające zespół Cushinga, zespół Cushinga

^d W tym neuropatia, obwodowa neuropatia, polineuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa

^e W tym zaburzenia wzroku, zaburzenia oka

^f W tym głuchota, głuchota dwustronna, głuchota neurosensoryczna, głuchota jednostronna

^g W tym ból ucha, dyskomfort ucha

^h W tym ból brzucha, ból dolnej części brzucha, ból górnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej

ⁱ W tym obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa

^j W tym zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

^k W tym uszkodzenia spowodowane promieniowaniem, uszkodzenia skóry spowodowane promieniowaniem

[†] W tym przypadki śmiertelne

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

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

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 badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki w populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilów obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u dla których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC < 0.5 x 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.

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, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

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: L01A X03

Mechanizm działania

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

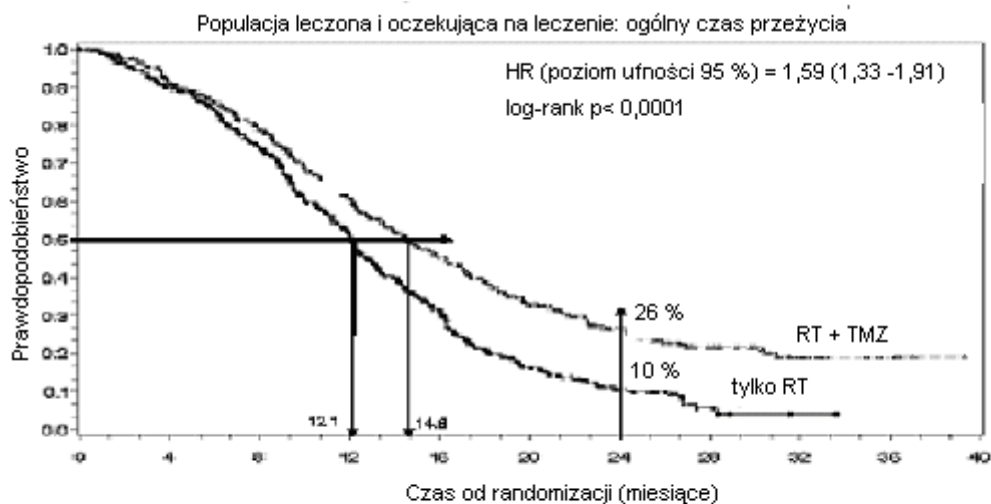
Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów randomizowano do grupy leczonej 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 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 testem logarytmicznym rang 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 (pierwszorzędownym punktem końcowym) był wolny od progresji czas przeżycia (ang. progressive-free survival - PFS), który określono na podstawie analizy obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) lub pogorszenia objawów neurologicznych. W badaniu nieporównawczym PFS po 6 miesiącach wynosił 19%, mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8%.

W badaniu randomizowanym, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla temozolomidu niż prokarbazyny (odpowiednio 21% i 8%, chi-kwadrat $p = 0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (test logarytmiczny rang $p = 0,0063$). Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla temozolomidu i prokarbazyny (test logarytmiczny rang $p = 0,33$). 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 (test logarytmiczny rang $p = < 0,01$ 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-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 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 ¹⁴C temozolomidu, średnie wydalanie ¹⁴C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8%, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

Temozolomid w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (10% do 20%), w związku z czym nie przewiduje się interakcji temozolomidu z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami.

Badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że temozolomid szybko przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie temozolomidu do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym 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 ¹⁴C 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 (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 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 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.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

5 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
tytanu dwutlenek (E 171),

sodu laurylosiarczan,
żelaza tlenek żółty (E 172),
indygotyna (E 132).

Nadruk:

szelak,
glikol propylenowy (E 1520),
woda oczyszczona,
amonu wodorotlenek,
potasu wodorotlenek,
żelaza tlenek czarny (E 172).

20 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
tytanu dwutlenek (E 171),
sodu laurylosiarczan,
żelaza tlenek żółty (E 172).

Nadruk:

szelak,
glikol propylenowy (E 1520),
woda oczyszczona,
amonu wodorotlenek,
potasu wodorotlenek,
żelaza tlenek czarny (E 172).

100 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
tytanu dwutlenek (E 171),
sodu laurylosiarczan,
żelaza tlenek czerwony (E 172).

Nadruk:

szelak,
glikol propylenowy (E 1520),
woda oczyszczona,
amonu wodorotlenek,
potasu wodorotlenek,
żelaza tlenek czarny (E 172).

140 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
tytanu dwutlenek (E 171),
sodu laurylosiarczan,
indygotyna (E 132).

Nadruk:

szelak,
glikol propylenowy (E 1520),
woda oczyszczona,
amonu wodorotlenek,
potasu wodorotlenek,
żelaza tlenek czarny (E 172).

180 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
tytanu dwutlenek (E 171),
sodu laurylosiarczan,
żelaza tlenek żółty (E 172),
żelaza tlenek czerwony (E 172).

Nadruk:

szelak,
glikol propylenowy (E 1520),
woda oczyszczona,
amonu wodorotlenek,
potasu wodorotlenek,
żelaza tlenek czarny (E 172).

250 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
tytanu dwutlenek (E 171),
sodu laurylosiarczan.

Nadruk:

szelak,
glikol propylenowy (E 1520),
woda oczyszczona,
amonu wodorotlenek,
potasu wodorotlenek,
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 temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetka składa się z polietylenu liniowego o małej gęstości (warstwa najbardziej wewnętrzna), aluminium i tereftalanu polietylenu.

Każda saszetka zawiera 1 kapsułkę twardą i znajduje się w pudełku tekturowym.

Pudełko tekturowe zawiera 5 lub 20 kapsułek twardych, zapakowanych szczelnie w oddzielnych saszetkach.

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 kapsułek. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu produktu leczniczego Temodal ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast i całkowicie zmyć go za pomocą mydła i wody.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg kapsułki twarde

EU/1/98/096/024

EU/1/98/096/025

20 mg kapsułki twarde

EU/1/98/096/013

EU/1/98/096/014

100 mg kapsułki twarde

EU/1/98/096/015

EU/1/98/096/016

140 mg kapsułki twarde

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

180 mg kapsułki twarde

EU/1/98/096/019

EU/1/98/096/020

250 mg kapsułki twarde

EU/1/98/096/021

EU/1/98/096/022

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 stycznia 1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/02/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.