
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide FAIR-MED, 5 mg, kapsułki, twarde
Temozolomide FAIR-MED, 20 mg, kapsułki, twarde
Temozolomide FAIR-MED, 100 mg, kapsułki, twarde
Temozolomide FAIR-MED, 140 mg, kapsułki, twarde
Temozolomide FAIR-MED, 180 mg, kapsułki, twarde
Temozolomide FAIR-MED, 250 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułki o mocy 5 mg: Żelatynowe kapsułki twarde rozmiaru 0 złożone z zielonego, nieprzezroczystego wieczka i białego, nieprzezroczystego korpusu. Na korpusie nadrukowana czarnym tuszem liczba „5”.

Kapsułki o mocy 20 mg: Żelatynowe kapsułki twarde rozmiaru 0 złożone z pomarańczowego, nieprzezroczystego wieczka i białego, nieprzezroczystego korpusu. Na korpusie nadrukowana czarnym tuszem liczba „20”.

Kapsułki o mocy 100 mg: Żelatynowe kapsułki twarde rozmiaru 0 złożone z fioletowego, nieprzezroczystego wieczka i białego, nieprzezroczystego korpusu. Na korpusie nadrukowana czarnym tuszem liczba „100”.

Kapsułki o mocy 140 mg: Żelatynowe kapsułki twarde rozmiaru 0 złożone z niebieskiego, nieprzezroczystego wieczka i białego, nieprzezroczystego korpusu. Na korpusie nadrukowana czarnym tuszem liczba „140”.

Kapsułki o mocy 180 mg: Żelatynowe kapsułki twarde rozmiaru 0 złożone z czekoladowobrązowego, nieprzezroczystego wieczka i białego, nieprzezroczystego korpusu. Na korpusie nadrukowana czarnym tuszem liczba „180”.

Kapsułki o mocy 250 mg: Żelatynowe kapsułki twarde rozmiaru 0 złożone z białego, nieprzezroczystego wieczka i białego, nieprzezroczystego korpusu. Na korpusie nadrukowana czarnym tuszem liczba „250”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Temozolomide FAIR-MED kapsułki twarde jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii.
- dzieci w wieku 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

Produkt leczniczy Temozolomide FAIR-MED kapsułki twarde powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Może być zastosowane leczenie przeciwwymiotne (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Produkt leczniczy Temozolomide FAIR-MED, kapsułki, twarde, podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego), a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

Temozolomid podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania temozolomidu. Skojarzone leczenie temozolomidem można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni) jeśli są spełnione wszystkie wymienione warunki:

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

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

Toksyczność	TMZ przerwanie ^a	TMZ zaprzestanie
Całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek krwi	≥ 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

krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, toksyczność pozahematologiczna wg CTC \leq Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Okres monoterapii

Po czterech tygodniach od zakończenia leczenia skojarzonego temozolomidem i radioterapią rozpoczyna się monoterapię temozolomidem, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu (monoterapii) podaje się dawkę $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, o ile toksyczność pozahematologiczna wg CTC w czasie 1. cyklu była \leq Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę dawka jest stosowana w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu leczniczego, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

W czasie leczenia należy wykonywać pełne badania krwi (morfologia z rozmazem) 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 ($\text{mg/m}^2 \text{ pc.}$ na 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	$< 1.0 \times 10^9/l$	patrz b
Liczba płytek krwi	$< 50 \times 10^9/l$	patrz b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3.	Stopień 4. ^b

a: poziom dawki temozolomidu wymieniony w Tabeli 2.

b: należy przerwać podawanie temozolomidu, jeśli:

- poziom dawki -1 ($100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w dalszym ciągu powoduje zbyt 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 $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna

(patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

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 i skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek

Farmakokinetyka temozolomidu była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Nie ma danych dotyczących stosowania temozolomidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C Childa) oraz z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości temozolomidu mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu nasilenia. Jednak należy zachować ostrożność w przypadku stosowania temozolomidu u tych pacjentów.

Osoby 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 Temozolomide FAIR-MED, kapsułki twarde, należy podawać na czczo.

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

Jeśli po podaniu produktu leczniczego wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki 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

Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego temozolomid 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).

Zakażenia oportunistyczne i reaktywacja zakażeń

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

Zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali temozolomid w skojarzeniu z radioterapią, byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis carinii* 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. Jednak należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów leczonych równocześnie steroidami, czy nie rozwija się u nich PCP. U pacjentów stosujących TMZ, w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami, zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby na skutek reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach skutkującego zgonem pacjenta. W przypadku pacjentów z dodatnimi wynikami badań serologicznych w celu wykrycia obecności wirusa zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby), przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się ze specjalistą w dziedzinie chorób wątroby. Podczas leczenia należy monitorować stan zdrowia pacjentów 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 podaniem temozolomidu lub po jego podaniu.

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 podawane 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 temozolamidem może wystąpić zahamowanie czynności szpiku, w tym długotrwała pancytopenia, która może skutkować niedokrwistością aplastyczną, w niektórych przypadkach prowadzącą do zgonu. Czasami ocenę komplikuje jednoczesne podawanie leków stosowanych w terapii niedokrwistości aplastycznej, w tym karbamazepiny, fenytoiny oraz sulfametoksazolu/trimetoprymu. Przed podaniem temozolomidu muszą być osiągnięte następujące wartości parametrów laboratoryjnych: całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ oraz liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać co tydzień, do czasu, gdy całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregoś z cykli chemioterapii całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki temozolomidu 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. Najmniejsza zalecana dawka wynosi 100 mg/m² pc.

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku (> 70 lat)

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

Stosowanie u mężczyzn

Należy poinformować mężczyzn leczonych temozolamidem, że nie należy poczynić dziecka podczas leczenia i nie krócej niż przez 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki temozolomidu, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Podanie temozolomidu z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} o 33% i wartości pola

pod krzywą (AUC) o 9%. Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany C_{max} mają znaczenie kliniczne, produkt leczniczy Temozolomide FAIR-MED nie powinien być stosowany z pokarmem.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w badaniach klinicznych II fazy stwierdzono, że jednoczesne podanie z deksametazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondansetronem, antagonistami receptora H₂ 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

Nie ma danych dotyczących kobiet w 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 Temozolomide FAIR-MED, kapsułki twarde, u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania temozolomidu podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy temozolomid przenika do mleka kobiet karmiących piersią; dlatego też należy przerwać karmienie piersią podczas przyjmowania leczenia temozolomidem.

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Płodność męska

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Temozolomid wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ze względu na możliwość wywołania zmęczenia i senności (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

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 odchyleń 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 zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B [†] , opryszczką zwykłą, zakażenia ran, zapalenie żołądka i jelit ^b
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Zespół mielodysplastyczny, 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 , 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, zamglone 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 (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Miopatia, słabość mięśni, ból stawów, ból 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, menorrhagia, 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 ^j , zwiększenie masy ciała, zmniejszenie 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 wystąpienie neutropenii lub leukopenii może zwiększać ryzyko zakażeń.

Płeć

W analizie farmakokinetyki w populacji w badaniach klinicznych było 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 $< 0,5 \times 10^9/l$) - 12% u kobiet w porównaniu do 5% u mężczyzn, oraz trombocytopenii ($< 20 \times 10^9/l$) - 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. Chociaż ilość danych jest ograniczona, wydaje się, że tolerancja u dzieci powinna być taka sama jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

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:

Departament 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>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki wynoszące 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 zgon. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy przyjmowali zalecaną dawkę dłużej niż przez 5 dni leczenia (do 64 dni) i zgłaszano u nich działania niepożądane obejmujące mielosupresję z zakażeniami lub bez zakażeń, która w pewnych przypadkach była ciężka i długotrwała i prowadziła do zgonu. 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

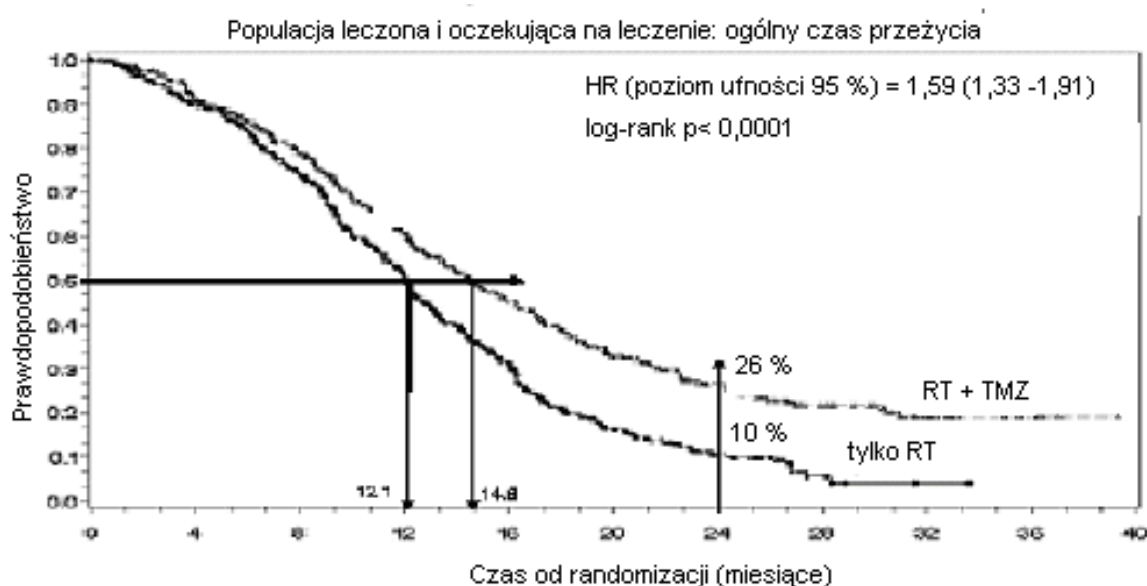
Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

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 oraz terapii skojarzonej z leczeniem z temozolomidem konieczna była profilaktyka zapalenia płuc wywołwanego przez *Pneumocystis carinii*.

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

Współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio* - HR) dotyczący ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59

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



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

Wyniki badania nie były zgodne z wynikami w podgrupie pacjentów w złym stanie ogólnym (WHO PS=2, n=70), w której to podgrupie ogólny czas przeżycia i czas do wystąpienia progresji były podobne w obu ramionach badania. Jednak nie wystąpiło nie dające się zaakceptować zagrożenie 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 (log rank $p = 0,0063$). Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla temozolomidu i prokarbazyny (log rank $p = 0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli, był istotnie większy w grupie otrzymującej temozolomid (60%) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44%)

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

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wielośrodkowych, prospektywnych badaniach II fazy, 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 w 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%, z medianą czasu przeżycia wolnego od objawów wynoszącą 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 na leczenie temozolomidem była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Temozolomid ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnej formy 3-metylo(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC jest samoistnie hydrolizowany 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

mózgowordzeniowego. Przenikanie temozolomidu do płynu mózgowo-rdzeniowego zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło około 30% AUC oznaczonego w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

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

Szczególne populacje

Analiza farmakokinetyki populacyjnej temozolomidu wykazała, że klirens osoczowy temozolomidu był niezależny od wieku, czynności nerek lub palenia tytoniu. W oddzielnym badaniu farmakokinetycznym stwierdzono, że profile farmakokinetyczne w osoczu u pacjentów z 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. Jednak, 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 krwi. 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 mutageną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Laktoza bezwodna

Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa Typ A
Kwas winowy
Kwas stearynowy

Otoczka kapsułki, rozmiar 0:

Kapsułki o mocy 5 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Indygotyna (E 132)

Kapsułki o mocy 20 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Kapsułki o mocy 100 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Indygotyna (E 132)

Kapsułki o mocy 140 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)

Kapsułki o mocy 180 mg:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Kapsułki o mocy 250 mg:
Żelatyna,
Tytanu dwutlenek (E 171).

Tusz do nadruku, czarny:

Szelak
Glikol propylenowy
Woda oczyszczona
Stężony roztwór amoniaku
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Kapsułki w butelkach z HDPE: 2 lata
Kapsułki w saszetkach:

- kapsułki o mocy 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg i 250 mg: 24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka z HDPE

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Saszetki

Kapsułki o mocy 5 mg i 20 mg: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Kapsułki o mocy 100 mg, 140 mg, 180 mg i 250 mg: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 kapsułek w butelce z HDPE z zamknięciem PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierającej zwitek z poliestru i środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku.

5 lub 20 kapsułek w oddzielnych saszetkach Papier/LDPE/Aluminium/Etylenu i kwasu akrylowego kopolimer, w tekturowym pudełku.

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 temozolomidu 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, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie produktu leczniczego może spowodować u dzieci zgon.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fairmed Healthcare GmbH
Dorotheenstraße 48
22301 Hamburg
Niemcy
pv@fair-med.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Temozolomide FAIR-MED 5 mg: 21103
Temozolomide FAIR-MED 20 mg: 21104
Temozolomide FAIR-MED 100 mg: 21105
Temozolomide FAIR-MED 140 mg: 21106
Temozolomide FAIR-MED 180 mg: 21107
Temozolomide FAIR-MED 250 mg: 21108

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2013-03-28

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: Październik 2021

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