

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide Accord 5 mg kapsułki twarde
Temozolomide Accord 20 mg kapsułki twarde
Temozolomide Accord 100 mg kapsułki twarde
Temozolomide Accord 140 mg kapsułki twarde
Temozolomide Accord 180 mg kapsułki twarde
Temozolomide Accord 250 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 168 mg bezwodnej laktozy.

20 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 14,6 mg bezwodnej laktozy.

100 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 73 mg bezwodnej laktozy.

140 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 102,2 mg bezwodnej laktozy.

180 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 131,4 mg bezwodnej laktozy.

250 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 182,5 mg bezwodnej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

5 mg Kapsułki twarde.

Kapsułki twarde 5 mg są to zielono-białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „5” na korpusie.

Długość każdej kapsułki wynosi około 15 mm.

20 mg Kapsułki twarde.

Kapsułki twarde są to żółto białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „20” na korpusie.

Długość każdej kapsułki wynosi około 11 mm.

100 mg Kapsułki twarde.

Kapsułki twarde są to różowo białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „100” na korpusie.

Długość każdej kapsułki wynosi około 15 mm.

140 mg Kapsułki twarde.

Kapsułki twarde są to przezroczyste niebiesko białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „140” na korpusie.

Długość każdej kapsułki wynosi około 19 mm.

180 mg Kapsułki twarde.

Kapsułki twarde są to rdzawoczerwono białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „180” na korpusie.

Długość każdej kapsułki wynosi około 19 mm.

250 mg Kapsułki twarde.

Kapsułki twarde są to biało białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „250” na korpusie.

Długość każdej kapsułki wynosi około 21 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide Accord jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią (ang. *Radiotherapy* - RT), a następnie w monoterapii.
- dzieci od trzech lat, młodzieży i dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Temozolomide Accord 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

Temozolomide Accord podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego), a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu (TMZ) w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

TMZ 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 TMZ. Dawkę TMZ można kontynuować przez 42 dni w okresie leczenia skojarzonego (do 49 dni), jeśli spełnione są wszystkie wymienione warunki:

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

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

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

Toksyczność	TMZ przerwanie^a	TMZ zaprzestanie
Bezwzględna 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)	CTC Stopień 2.	CTC Stopień 3. lub 4.

^a : Leczenie skojarzone TMZ można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: bezwzględna 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

W cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego TMZ z RT, rozpoczyna się monoterapię TMZ, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/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., jeśli toksyczność pozahematologiczna wg. CTC w czasie 1. cyklu była \leq Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$, i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy jej zwiększać w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do 200 mg/m² pc. na dobę dawka jest stosowana przez 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

W czasie leczenia należy wykonać pełne badanie morfologii krwi w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki TMZ). Dawkę TMZ należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu, kierując się danymi podanymi w Tabeli 3.

Tabela 2. Poziomy dawek TMZ w okresie monoterapii

Poziom dawki	Dawka TMZ (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 toksyczność

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia TMZ w okresie monoterapii

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

^a : poziomy dawki TMZ są wymienione w Tabeli 2.
^b : należy zaprzestać podawania TMZ jeśli:

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

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

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie podawanym wcześniej chemioterapii TMZ produkt 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, o ile nie wystąpi toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci z zaburzeniami wątroby lub nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Temozolomide Accord należy podawać na czczo.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia oportunistyczne i reaktywacja zakażeń

Podczas leczenia TMZ 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 TMZ w skojarzeniu z RT byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis carinii pneumonia* - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ w skojarzeniu z RT w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu uzyskania poziomu limfopenii \leq Stopniowi 1.

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

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 zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby, zakończoną zgonem (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać podstawowe badania oceniające czynność wątroby. Jeśli występują nieprawidłowości, lekarz powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia temozolomidem, w tym możliwość wystąpienia uszkodzenia wątroby, prowadzącego do zgonu. U pacjentów poddawanych 42- dniowemu cyklowi leczenia badania czynności wątroby należy powtórzyć w połowie tego cyklu. U wszystkich pacjentów, należy wykonać badania czynności wątroby po każdym cyklu leczenia. U pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby, lekarz powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia. Uszkodzenie wątroby może wystąpić po kilku lub więcej tygodniach od ostatniego cyklu leczenia temozolomidem.

Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

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

Nowotwory złośliwe

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

Leczenie przeciwwymiotne:

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

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym:

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

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych temozolamidem 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 dawki, wartości następujących parametrów muszą wynosić: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać ją co tydzień, aż ANC osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii ANC zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują 100 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 TMZ u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 70 lat)

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

Mężczyznom leczonym TMZ należy doradzić, aby nie poczynali dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia, oraz by zasięgnęli porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

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

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, 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 TMZ z ranitydyną nie miało wpływu na wielkość wchłaniania TMZ lub narażenie na jego aktywny metabolit monometylo-triazenoimidazolo-karboksyamid (MTIC).

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

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

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

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu TMZ na metabolizm lub wydalanie innych produktów leczniczych. Ze względu na to, że TMZ nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł mieć wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie TMZ w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Nie ma danych dotyczących kobiet w ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących TMZ w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkadzające płód (patrz punkt 5.3). Dlatego nie należy stosować Temozolomide Accord u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania produktu podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

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

Płodność męska i antykoncepcja

TMZ może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego mężczyźni leczeni TMZ 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 TMZ, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia TMZ.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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 odchyłeń 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 leku 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, i uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt

często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $1/1000$), bardzo rzadko ($< 10\ 000$), 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. Zdarzenia 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 połowiczne, 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, nagle 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, erythrodermia, złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, pokrzywka, osutka, zapalenie skóry, nasilona potliwość, zaburzenia pigmentacji
Częstość nieznaną:	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, krwotok miesiączkowy, 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

^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 TMZ. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i działań niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia granulocytów obojętnochłonnych Stopnia 3. i 4., w tym neutropenia wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia płytek krwi Stopnia 3. i 4. były obserwowane u 14% pacjentów otrzymujących TMZ.

Glejak złośliwy nawracający lub wykazujący wznowę

Wyniki badań laboratoryjnych:

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19 % i 17 % pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i(lub) przerwania leczenia TMZ odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji.

Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilów obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC < 0,5 x 10⁹/l) - 12 % u kobiet w porównaniu do 5 % u mężczyzn, oraz trombocytopenii (< 20 x 10⁹/l) - 9 % u kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn. Według danych dotyczących 400 chorych z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 4 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn w czasie pierwszego cyklu terapii. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn w pierwszym cyklu terapii.

Dzieci i młodzież

Badano skutki podawania doustnego temozolamidu u dzieci i młodzieży (w wieku 3–18 lat) z nawracającym glejakiem pnia mózgu lub nawracającym wysoko złośliwym gwiaździakiem, według schematu obejmującego podawanie produktu leczniczego codziennie przez 5 dni co 28 dni. Choć ilość danych jest ograniczona, wydaje się, że tolerancja u dzieci powinna być taka sama jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania temozolamidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V*](#).

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w czasie 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki. Obserwowano ją po podaniu każdej dawki, ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, przyjęta w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy zażywali zalecaną dawkę dłużej niż 5 dni (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe - Inne leki alkilujące, kod ATC: L01A X03

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

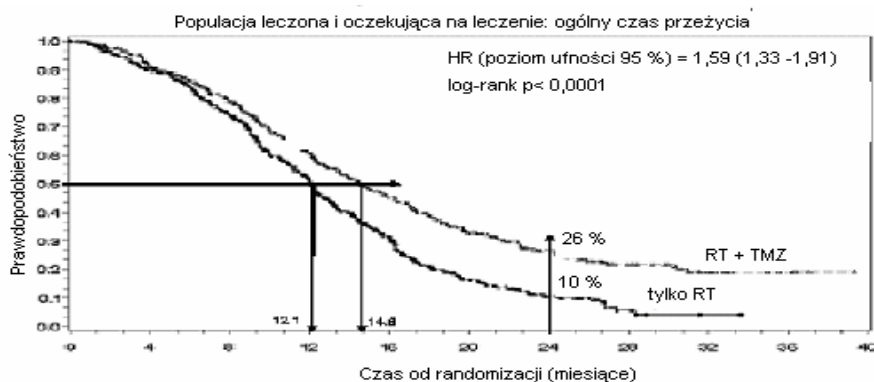
Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów randomizowano do grupy leczonej TMZ i RT (n=287) lub do grupy leczonej samą RT (n=286). Przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni), zaczynając od pierwszego dnia RT do czasu jej zakończenia, pacjenci z grupy leczonej TMZ i RT otrzymywali TMZ (75 mg/m² pc.) raz na dobę. Następnie w 4 tygodnie po zakończeniu radioterapii rozpoczynano monoterapię TMZ (150 - 200 mg/m² pc.).

TMZ podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Stosowano do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko RT. W czasie RT skojarzonej z leczeniem z TMZ konieczna była profilaktyka zapalenia płuc wywoływanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

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

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



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

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

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofskiego [KPS] ≥ 70), z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i RT

pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których TMZ podawano doustnie. Jedno z tych badań było badaniem nieporównawczym przeprowadzonym w grupie 138 pacjentów (29 % otrzymało wcześniej chemioterapię). Drugie badanie było randomizowanym badaniem z aktywną kontrolą, w którym w grupie 225 pacjentów (67 % poddano wcześniej chemioterapii nitrozomocznikiem) porównywano skuteczność TMZ i prokarbazyny. W obu badaniach podstawowym kryterium (pierwszorzędownym punktem końcowym) był wolny od progresji czas przeżycia (ang. progressive-free survival - PFS), który określono na podstawie analizy obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) lub pogorszenia objawów neurologicznych. W badaniu nieporównawczym PFS po 6 miesiącach wynosił 19 %, mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8 %.

W badaniu randomizowanym, z aktywną kontrolą po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla TMZ niż prokarbazyny (odpowiednio 21 % i 8 %, chi-kwadrat $p=0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (log rank $p=0,0063$).

Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla TMZ i prokarbazyny (log rank $p=0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej TMZ (60 %) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44 %) (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 TMZ wobec prokarbazyny, podobnie jak dane dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego (KPS < 70 lub spadek, o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla TMZ niż dla prokarbazyny (log rank $p<0,01$ do 0,03).

Gwiaździak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wielośrodkowych, prospektywnych badaniach fazy II oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stosowania TMZ w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem anaplastycznym, u których wystąpiła pierwsza wznowa, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił 46 %. Mediana PFS (wolnego od progresji czasu przeżycia) wynosiła 5,4 miesiące. Mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesięcy. Na podstawie oceny ogólnych wyników, stopień odpowiedzi na leczenie populacji ITT, $n=162$ (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) wyniósł 35 % (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. Wolny od objawów 6-miesięczny czas przeżycia, dla całej badanej populacji wynosił 44 %. Mediana czasu przeżycia wolnego od objawów wynosiła 4,6 miesięcy, co jest wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od progresji. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji, wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji było ściśle skorelowane z utrzymaniem jakości życia lub jej poprawą.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

TMZ ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-metylo(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC samoistnie hydrolizuje do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasów nukleinowych, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O⁶ i N⁷ guaniny. Porównując do AUC TMZ, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*, $t_{1/2}$ MTIC jest podobne do okresu półtrwania TMZ i wynosił 1,8 godziny.

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Badania emisyjnej tomografii pozytronowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że TMZ przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie TMZ do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania $t_{1/2}$ w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalania ^{14}C są nerki. Po podaniu doustnym około 5 % do 10 % podanej dawki leku jest wykrywane w moczu w ciągu 24 godzin w stanie niezmienionym, natomiast pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboksamid (AIC) oraz niezidentyfikowanych metabolitów polarnych.

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

Populacje szczególne

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

U dzieci i młodzieży wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednakże maksymalna tolerowana dawka (MTD) wynosiła 1000 mg/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 6cykli. 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 działań niepożądanych dotyczących układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siatkówki. Jednakże, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siatkówki były rzędu dawek śmiertelnych oraz nie stwierdzono porównywalnych efektów w czasie badań klinicznych uznano, że spostrzeżenie to nie ma znaczenia klinicznego.

TMZ jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym.

TMZ jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zależne od dawki zmniejszenie liczby leukocytów i płytek. U szczurów w czasie badania obejmującego 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rogowiak kolczystokomórkowy skóry, gruczolak podstawnkomórkowy, podczas gdy w badaniach na

psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Szczury wydają się być szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie TMZ. Pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

5 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki:

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

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
tytanu dwutlenek (E171),
żelaza tlenek żółty (E172),
indygotyna (E132).
woda.

Tusz do nadruku:

szelak,
glikol propylenowy,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek.

20 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki:

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

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
tytanu dwutlenek (E171),
żelaza tlenek żółty (E172),
woda,

Tusz do nadruku:

szelak,
glikol propylenowy,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek.

100 mg kapsułki twarde
Zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
woda,
tytanu dwutlenek (E171),
żelaza tlenek czerwony (E172),

Tusz do nadruku:
szelak,
glikol propylenowy,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek.

140 mg kapsułki twarde
Zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
woda,
tytanu dwutlenek (E171),
indygotyna (E132).

Tusz do nadruku:
szelak,
glikol propylenowy,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek.

180 mg kapsułki twarde
Zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
woda,
tytanu dwutlenek (E171),
żelaza tlenek żółty (E172),
żelaza tlenek czerwony (E172).

Tusz do nadruku:
szelak,

glikol propylenowy,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek.

250 mg kapsułki twarde
Zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
woda,
tytanu dwutlenek (E171).

Tusz do nadruku:
szelak,
glikol propylenowy,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Szaszетка

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka

Butelki ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i krążkiem z polipropylenu pochłaniającym wilgoć, zawierające 5 lub 20 kapsułek.

Pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

Saszетка

Saszетка z poliestru/aluminium/polietylenu (PET/alu/PE).

Każda saszетка zawiera 1 kapsułek twardą.

Opakowanie zawiera 5 lub 20 kapsułek twardych pojedynczo zamkniętych w saszetkach.

Nie wszystkie rodzaje 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 Temozolomide Accord ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast i całkowicie zmyć proszek za pomocą wody i mydła.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

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

5 mg kapsułki twarde

EU/1/10/615/001

EU/1/10/615/002

EU/1/10/615/025

EU/1/10/615/026

20 mg kapsułki twarde

EU/1/10/615/005

EU/1/10/615/006

EU/1/10/615/027

EU/1/10/615/028

100 mg kapsułki twarde

EU/1/10/615/009

EU/1/10/615/010

EU/1/10/615/029

EU/1/10/615/030

140 mg kapsułki twarde

EU/1/10/615/013

EU/1/10/615/014

EU/1/10/615/031

EU/1/10/615/032

180 mg kapsułki twarde

EU/1/10/615/017

EU/1/10/615/018

EU/1/10/615/033

EU/1/10/615/034

250 mg kapsułki twarde
EU/1/10/615/021
EU/1/10/615/022
EU/1/10/615/035
EU/1/10/615/036

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.03.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.01.2015

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

26.06.2023

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu/>.