

1. IME ZDRAVILA

Temodal 20 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula zdravila vsebuje 20 mg temozolomida.

Pomožna snov: ena trda kapsula vsebuje 182,2 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula

Trde kapsule imajo neprozorno belo telo, neprozorno rumeno kapico in tiskan napis s farmacevtskim črnilom. Na kapici je napis "Temodal", na telesu kapsule pa so natisnjeni oznaka "20 mg", znak družbe Schering-Plough in dve črti.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Temodal trde kapsule je indicirano za zdravljenje:

- odraslih bolnikov z novo diagnosticiranim multifornim glioblastomom, sočasno z radioterapijo (RT) in pozneje kot monoterapija
- otrok, starih 3 leta in več, mladostnikov in odraslih bolnikov z malignim gliomom, na primer multifornim glioblastomom ali anaplastičnim astrocitomom, ki se po standardnem zdravljenju ponovi ali napreduje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Temodal trde kapsule smejo predpisati le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem možganskih tumorjev.

Predpiše se lahko tudi antiemetično zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Odrasli bolniki z novo diagnosticiranim multifornim glioblastomom

Zdravilo Temodal trde kapsule se uporablja v kombinaciji z žariščno radioterapijo (faza sočasne terapije), temu pa sledi do 6 ciklov monoterapije (monoterapijska faza) s temozolomidom (TMZ).

Faza sočasne terapije

TMZ naj bolnik jemlje peroralno v odmerku 75 mg/m² na dan 42 dni, sočasno z žariščno radioterapijo (60 Gy, danih v 30 delnih odmerkih). Zmanjševanje odmerka ni priporočeno, vendar

se boste vsak teden odločili o morebitni odložitvi jemanja TMZ ali njegovi ukinitvi na podlagi kriterijev hematološke in nehematološke toksičnosti. TMZ lahko bolnik jemlje ves čas 42-dnevnega obdobja sočasne terapije (do 49 dni), če so izpolnjeni vsi od naslednjih pogojev:

- absolutno število nevtrofilcev (ANC – Absolute Neutrophil Count) $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$,
- skupna merila toksičnosti (SMT) za nehematološko toksičnost ≤ 1 . stopnje (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja).

Med zdravljenjem morate pri bolniku enkrat na teden pregledati celotno krvno sliko. V fazi sočasne terapije odmerjanje zdravila TMZ začasno prekinite ali stalno ukinite glede na merila hematološke in nehematološke toksičnosti, kot je navedeno v preglednici 1.

| Toksičnost | Prekinitev TMZ ^a | Ukinitve TMZ |
|--|-------------------------------------|-----------------------|
| Absolutno število nevtrofilcev | $\geq 0,5$ in $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Število trombocitov | ≥ 10 in $< 100 \times 10^9/l$ | $< 10 \times 10^9/l$ |
| SMT za nehematološko toksičnost (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja) | SMT 2. stopnja | SMT 3. ali 4. stopnja |

a: Sočasno zdravljenje s TMZ lahko nadaljujete, če so izpolnjeni vsi od naslednjih pogojev: absolutno število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$; število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$; SMT za nehematološko toksičnost ≤ 1 . stopnje (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja).

Faza monoterapije

Štiri tedne po zaključku faze sočasnega zdravljenja s TMZ in RT naj bolnik jemlje TMZ do 6 ciklov monoterapije. V 1. ciklu (monoterapija) je odmerek zdravila 150 mg/m^2 enkrat na dan 5 dni, temu pa naj sledi 23 dni brez terapije. Na začetku 2. cikla odmerek povečajte na 200 mg/m^2 , če je SMT za nehematološko toksičnost za 1. cikel stopnje ≤ 2 (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja), absolutno število nevtrofilcev (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$. Če odmerka niste povečali v 2. ciklu, ga v naslednjih ciklih ne smete povečevati. Ko pa odmerek enkrat povečate, naj ostane na ravni 200 mg/m^2 na dan v prvih 5 dneh vsakega naslednjega cikla, razen če nastopi toksičnost. Zmanjšanje odmerka in ukinitve zdravila med fazo monoterapije opravite, kot je opisano v preglednicah 2 in 3.

Med zdravljenjem morate 22. dan pregledati celotno krvno sliko (21 dni po prvem odmerku TMZ). Odmerek zmanjšajte ali zdravilo ukinite, kot je opisano v preglednici 3.

| Raven odmerka | Odmerek TMZ (mg/m ² /dan) | Pripombe |
|---------------|--------------------------------------|--|
| -1 | 100 | Zmanjšanje zaradi prejšnje toksičnosti |
| 0 | 150 | Odmerek med 1. ciklom |
| 1 | 200 | Odmerek med cikli od 2 do 6 brez toksičnosti |

| Toksičnost | Zmanjšajte odmerek TMZ | Ukinite TMZ |
|------------|------------------------|-------------|
|------------|------------------------|-------------|

| | | |
|--|----------------------------|----------------------------|
| | za eno raven ^a | |
| Absolutno število nevtrofilcev | < 1,0 x 10 ⁹ /l | glejte opombo b |
| Število trombocitov | < 50 x 10 ⁹ /l | glejte opombo b |
| SMT za nehematološko toksičnost (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja) | SMT 3. stopnja | SMT stopnja 4 ^b |

a: Ravni odmerkov TMZ so podane v preglednici 2.

b: TMZ morate ukiniti, če:

- raven odmerka -1 (100 mg/m²) še vedno povzroči nesprejemljivo toksičnost
- po zmanjšanju odmerka ponovno nastopi ista nehematološka toksičnost 3. stopnje (z izjemo alopecije, slabosti in bruhanja).

Odrasli in pediatrični bolniki, stari 3 leta ali več, s ponavljajočim se ali napredujočim malignim gliomom:

Posamezen cikel zdravljenja traja 28 dni. Bolniki, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, naj jemljejo TMZ peroralno v odmerku 200 mg/m² enkrat na dan prvih 5 dni, temu pa naj sledi 23-dnevni premor (skupaj 28 dni). Pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni s kemoterapijo, je začetni odmerek 150 mg/m² enkrat na dan, v drugem ciklu pa se poveča na 200 mg/m² enkrat na dan 5 dni, če ni bilo hematoloških toksičnih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Pri bolnikih starih 3 leta ali več, se TMZ uporablja samo za zdravljenje ponavljajočega se ali napredujočega malignega glioma. Kliničnih izkušenj z uporabo TMZ pri otrocih, mlajših od 3 let, ni. Izkušnje z uporabo tega zdravila pri starejših otrocih je malo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Bolniki z z jetrno ali ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro je farmakokinetika TMZ podobna kot pri tistih z normalnim delovanjem jeter. Podatki o uporabi TMZ pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-u) ali ledvično okvaro niso na voljo. Na podlagi farmakokinetičnih lastnosti TMZ obstaja majhna verjetnost, da bo pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ali ledvično okvaro katerekoli stopnje potrebno zmanjšanje odmerka zdravila. Kljub temu je potrebna previdnost pri uporabi TMZ pri teh bolnikih.

Starejši bolniki

Pri populacijski farmakokinetični analizi pri bolnikih, starih od 19 do 78 let, so ugotovili, da starost ne vpliva na očistek TMZ, vendar se zdi, da so starejši bolniki (stari > 70 let) izpostavljeni večjemu tveganju za nevtropenijo in trombocitopenijo (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Temodal trde kapsule mora bolnik jemati na tešče.

Kapsule mora bolnik pogoltniti cele s kozarcem vode in jih ne sme odpirati ali žvečiti.

Če po zaužitju odmerka bruha, ne sme še isti dan vzeti drugega odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Preobčutljivost za ali dakarbazin (DTIC).

Huda mielosupresija (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis carinii*

Pilotno preskušanje podaljšane 42-dnevne sheme zdravljenja je pokazalo, da pri bolnikih, ki so sočasno prejeli TMZ in RT, obstaja še posebej veliko tveganje za nastanek pljučnice zaradi okužbe s *Pneumocystis carinii* (PCP). Profilaksa proti PCP je torej potrebna pri vseh bolnikih, ki sočasno prejema zdravilo TMZ in RT v okviru 42-dnevne sheme zdravljenja (do največ 49 dni), ne glede na število limfocitov. Če nastopi limfopenija, mora bolnik nadaljevati s profilakso, dokler se limfopenija ne povrne na stopnjo ≤ 1 .

Pri uporabi TMZ v okviru daljšega režima zdravljenja lahko pride do večjega pogostnosti PCP, vendar morate vse bolnike, ki prejema TMZ, še posebej tiste, ki prejema tudi steroide, skrbno opazovati, da ugotovite morebiten nastanek PCP, ne glede na režim zdravljenja.

Malignosti

Zelo redko so poročali tudi o primerih mielodisplastičnega sindroma in sekundarnih malignostih, vključno z mieloidno levkemijo (glejte poglavje 4.8).

Antiemetično zdravljenje

Z jemanjem TMZ sta zelo pogosto povezana slabost in bruhanje. Antiemetično zdravljenje se lahko da pred uporabo TMZ ali po njej.

Odrasli bolniki z novo diagnosticiranim multiformnim glioblastomom

Antiemetična profilaksa je priporočljiva pred začetnim odmerkom sočasne faze in je močno priporočljiva med fazo monoterapije.

Bolniki s ponavljajočim se ali napredujočim malignim gliomom

Pri bolnikih, ki so močno bruhalo (stopnja 3 ali 4) v prejšnjih ciklih zdravljenja je potrebno antiemetično zdravljenje.

Laboratorijske vrednosti

Pred jemanjem zdravila morata biti izpolnjena naslednja pogoja za laboratorijske izvide: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$. Na 22. dan (21 dni po prvem odmerku) ali v roku 48 ur od navedenega dne, morate pregledati celotno krvno sliko in jo nato spremljati vsak teden, dokler ni ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ in število trombocitov $> 100 \times 10^9/l$. Če med katerikoli ciklom ANC pade na $< 1,0 \times 10^9/l$ ali število trombocitov na $< 50 \times 10^9/l$, morate odmerek

zdravila v naslednjem ciklu zmanjšati za eno odmerno stopnjo (glejte poglavje 4.2). Stopnje odmerka so 100 mg/m², 150 mg/m² in 200 mg/m². Najmanjši priporočeni odmerek je 100 mg/m².

Pediatrična populacija

Kliničnih izkušenj z uporabo TMZ pri otrocih, mlajših od 3 let, ni. Izkušenj pri starejših otrocih in mladostnikih je malo (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Starejši bolniki (stari > 70 let)

Videti je, da je pri starejših bolnikih tveganje za nevtropenijo ali trombocitopenijo večje, kot pri mlajših. Zato je pri uporabi zdravila TMZ pri starejših bolnikih potrebna posebna previdnost.

Moški bolniki

Moškim, ki se zdravijo s TMZ je treba svetovati, naj ne zplodijo otroka še šest mesecev po prejemu zadnjem odmerku in naj se pred zdravljenjem posvetujejo o možnostih za shranitev zmrznjene sperme (glejte poglavje 4.6).

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Ne smejo ga jemati bolniki z redkimi dednimi boleznimi kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze in galaktoze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

V ločeni študiji 1. faze sočasna uporaba zdravila TMZ in ranitidina ni povzročila spremembe obsega absorpcije temozolomida ali izpostavljenosti njegovemu aktivnemu presnovku, monometiltriazenoimidazol karboksamidu (MTIC).

Jemanje TMZ s hrano je povzročilo 33 % zmanjšanje C_{max} in 9 % zmanjšanje površine pod krivuljo (AUC).

Ker ne moremo izključiti možnosti, da bi bila sprememba C_{max} lahko klinično pomembna, naj bolniki jemljejo zdravilo Temodal brez hrane.

Analiza populacijske farmakokinetike v preskušanih druge faze je pokazala, da sočasna uporaba deksametazona, proklorperazina, fenitoina, karbamazepina, ondansetrona, antagonistov receptorjev H₂ ali fenobarbitala ne spremeni očistka TMZ. Sočasno jemanje z valprojsko kislino je bilo povezano z majhnim, a statistično značilnim zmanjšanjem očistka TMZ.

Ni bilo študij za določitev učinka TMZ na presnovo ali izločanje drugih zdravil. Ker pa se TMZ ne presnavlja v jetrih in se na beljakovine veže le v majhni meri, je malo verjetno, da bi vplival na farmakokinetiko drugih zdravil (glejte poglavje 5.2).

Uporaba TMZ v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi učinkovinami lahko poveča verjetnost mielosupresije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o nosečnicah ni. Predklinične študije na podganah in kuncih, ki so prejeli 150 mg/m² TMZ, so pokazale teratogenost in/ali toksičnost za plod (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Temodal trde kapsule se ne sme dajati nosečnicam. Če pa je uporaba v času nosečnosti nujna, morate bolnico opozoriti na možne nevarnosti zdravila za plod. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem s TMZ z učinkovitimi kontracepcijskimi sredstvi preprečijo zanositev.

Dojenje

Ni znano, ali se TMZ izloča v materino mleko, zato je treba med zdravljenjem s TMZ dojenje prekiniti.

Plodnost pri moških

TMZ ima lahko genotoksične učinke, zato morate moškim, ki se zdravijo z njim svetovati, da naj ne zaplodijo otroka še šest mesecev po zadnjem vzetem odmerku in naj se zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti zaradi zdravljenja s TMZ pred zdravljenjem posvetujejo o možnostih za shranitev zmrznjene sperme.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri bolnikih, ki se zdravijo s TMZ, je lahko sposobnost vožnje in upravljanja s stroji zmanjšana zaradi utrujenosti in zaspanosti.

4.8 Neželeni učinki

Izkušnje iz kliničnih preizkušanj

Pri bolnikih, ki se zdravijo s TMZ v kombinaciji z RT ali monoterapijo po RT zaradi novo diagnosticiranega multifornega glioblastoma ali z monoterapijo pri bolnikih s ponavljajočim se ali napredujočim gliomom, so bili zelo pogosti neželeni učinki podobni; slabost, bruhanje, zaprtje, neješčnost, glavobol in utrujenost. Pri bolnikih z novo diagnosticiranim glioblastomom multiforme na monoterapiji so zelo pogosto poročali o konvulzijah, medtem ko je bil izpuščaj opisan zelo pogosto pri bolnikih z novo diagnosticiranim multiformnim glioblastomom, ki so prejeli TMZ sočasno z RT, ter pri tistih, ki so zdravilo prejeli v obliki monoterapije, pogosto pa pri tistih s ponavljajočim se gliomom. Pri obeh indikacijah so o večini hematoloških neželenih reakcij poročali pogosto ali zelo pogosto (preglednici 4 in 5). Pogostnosti laboratorijskih izvidov 3. ali 4. stopnje jakosti je navedena za vsako preglednico.

Neželeni učinki so v preglednicah razvrščeni skladno s telesnim sisetmom in po pogostnosti. Skupine pogostnosti so opredeljene skladno s konvencijo: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Novo diagnosticiran multiformni glioblastom

V preglednici 4 so podani neželeni učinki, ki so nastopili med zdravljenjem pri bolnikih z novo diagnosticiranim glioblastomom multiforme med fazo sočasne terapije in fazo monoterapije.

Preglednica 4: Neželeni učinki, ki so nastopili med zdravljenjem med fazo sočasne in monoterapije pri bolnikih z novo diagnosticiranim glioblastomom multiforme

| Telesni sistem | TMZ + sočasna radioterapija n=288* | TMZ monoterapija n=224 |
|--------------------------------------|--|--|
| Infekcijske in parazitske bolezni | | |
| Pogosti: | okužba, <i>Herpes simplex</i> , okužba rane, faringitis, oralna kandidiaza | okužba, oralna kandidiaza |
| Občasni: | | <i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, simptomi, podobni gripi |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | | |
| Pogosti: | nevtropenija, trombocitopenija, limfopenija, levkopenija | febrilna nevtropenija, trombocitopenija, anemija, levkopenija |
| Občasni: | febrilna nevtropenija, anemija | limfopenija, petehije |
| Bolezni endokrinega sistema | | |
| Občasni: | cushingoidni sindrom | cushingoidni sindrom |
| Presnovne in prehranske motnje | | |
| Zelo pogosti: | anoreksija | anoreksija |
| Pogosti: | hiperglikemija, hujšanje | hujšanje |
| Občasni: | hipokaliemija, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, povečanje telesne mase | hiperglikemija, povečanje telesne mase |
| Psihiatrične motnje | | |
| Pogosti: | zaskrbljenost, čustvena nestabilnost, nespečnost | zaskrbljenost, depresija, čustvena nestabilnost, nespečnost |
| Občasni: | vznemirjenost, apatija, vedenjske motnje, depresija, halucinacije | halucinacije, amnezija |
| Bolezni živčevja | | |
| Zelo pogosti: | glavobol | konvulzije, glavobol |
| Pogosti: | konvulzije, motnje zavesti, somnolenca, afazija, motnje ravnotežja, omotica, zmedenost, motnje spomina, zmanjšanje miselne zbranosti, nevropatija, parestezije, motnje govora, tremor | hemipareza, afazija, motnje ravnotežja, somnolenca, zmedenost, omotica, motnje spomina, zmanjšanje miselne zbranosti, disfazija, nevrološke motnje (NOS), nevropatija, periferna nevropatija, parestezije, motnje govora, tremor |
| Občasni: | status epilepticus, ekstrapiramidne motnje, hemipareza, ataksija, motnje kognitivnih procesov, disfazija, nenormalna hoja, hiperesteziya, hipoesteziya, nevrološke motnje (NOS), periferna nevropatija | hemiplegija, ataksija, motnje koordinacije, nenormalna hoja, hiperesteziya, senzorične motnje |
| Očesne bolezni | | |

| | | |
|---|--|--|
| Pogosti: | zamegljen vid | izpad vidnega polja, zamegljen vid, diplopija |
| Občasni: | hemianopija, zmanjšana ostrina vida, motnje vida, izpad vidnega polja, očesne bolečine | zmanjšana ostrina vida, očesne bolečine, suhost oči |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | | |
| Pogosti: | okvara sluha | okvara sluha, tinitus |
| Občasni: | otitis media, tinitus, hiperakuzija, ušesne bolečine | gluhost, vertigo, ušesne bolečine |
| Srčne bolezni | | |
| Občasni: | palpitacije | |
| Žilne bolezni | | |
| Pogosti: | krvavitve, edem, edem nog | krvavitve, globoka venska tromboza, edem nog |
| Občasni: | možganske krvavitve, hipertenzija | pljučna embolija, edem, periferni edem |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | | |
| Pogosti: | dispneja, kašelj | dispneja, kašelj |
| Občasni: | pljučnica, okužba zgornjih dihal, kongestija nosne sluznice | pljučnica, sinusitis, okužba zgornjih dihal, bronhitis |
| Bolezni prebavil | | |
| Zelo pogosti: | zaprtje, slabost, bruhanje | zaprtje, slabost, bruhanje |
| Pogosti: | stomatitis, driska, trebušne bolečine, dispepsija, disfagija | stomatitis, driska, dispepsija, disfagija, suha usta |
| Občasni: | | napihnjenost trebuha, inkontinenca blata, bolezni prebavil (NOS), gastroenteritis, hemoroidi |
| Bolezni kože in podkožja | | |
| Zelo pogosti: | izpuščaj, alopecija | izpuščaj, alopecija |
| Pogosti: | dermatitis, suha koža, eritem, pruritus | suha koža, pruritus |
| Občasni: | luščenje kože, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, nenormalna pigmentacija | eritem, nenormalna pigmentacija, povečano znojenje |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | | |
| Pogosti: | mišična šibkost, artralgijska | mišična šibkost, artralgijska, mišičnoskeletne bolečine, mialgijska |
| Občasni: | miopatija, bolečine v hrbtu, mišičnoskeletne bolečine, mialgijska | miopatija, bolečine v hrbtu |
| Bolezni sečil | | |

| | | |
|---|---|--|
| Pogosti: | pogosto uriniranje, inkontinenca seča | inkontinenca seča |
| Občasni: | | disurija |
| Motnje reprodukcije in dojk | | |
| Občasni: | impotenca | vaginalne krvavitve, menoragija, amenoreja, vaginitis, bolečine v dojkah |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | | |
| Zelo pogosti: | utrujenost | utrujenost |
| Pogosti: | alergijska reakcija, zvišana telesna temperatura, radiacijske poškodbe, edem obraza, bolečine, motnje okusa | alergijska reakcija, zvišana telesna temperatura, radiacijske poškodbe, bolečine, motnje okusa |
| Občasni: | alergijska reakcija, zvišana telesna temperatura, radiacijske poškodbe, edem obraza, bolečine, motnje okusa | alergijska reakcija, zvišana telesna temperatura, radiacijske poškodbe, bolečine, motnje okusa |
| Preiskave | | |
| Pogosti: | zvišana vrednost ALT | zvišana vrednost ALT |
| Občasni: | zvišane vrednosti jetrnih encimov, zvišana vrednost gama-GT, zvišana vrednost AST | |

*Bolnik, ki je bil randomiziran v del študije samo z RT, je prejemal TMZ + RT.

Laboratorijski izvidi

Opazali so mielosupresijo (nevtropenijo in trombocitopenijo), kar so znani toksični učinki večine citotoksičnih snovi, vključno s TMZ, ki tudi omejujejo njihov odmerek. Ko so sešteli nenormalne laboratorijske izvide in neželene sopojave iz faze sočasne terapije in faze monoterapije, so pri 8 % bolnikov opazali anomalije nevtrofilcev 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropeničnimi sopojavi. Anomalije trombocitov 3. ali 4. stopnje, vključno s trombocitopeničnimi sopojavi, so opazali pri 14 % bolnikov, ki so prejeli TMZ.

Ponavljajoči se ali napredujoči maligni gliom

V kliničnih preskušanjih so bili najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, prebavne motnje, natančneje slabost (43 %) in bruhanje (36 %). Oba učinka sta bila ponavadi 1. ali 2. stopnje (od 0 do 5 epizod bruhanja v 24 urah) in sta prenehala sama ali pa ju je bilo mogoče hitro obvladati s standardnim antiemetičnim zdravljenjem. Incidenca hude slabosti in bruhanja je bila 4 %.

V preglednici 5 so navedeni neželeni učinki, ki so jih prijavili v kliničnih preskušanjih pri ponavljajočem ali napredujočem malignem gliomu in po trženju zdravila Temodal.

| | |
|---|---|
| <i>Preglednica 5. Neželene reakcije pri bolnikih s ponavljajočim se ali napredujočim malignim gliomom</i> | |
| Infekcijske in parazitske bolezni | |
| Redki: | oportunistične okužbe, vključno s pljučnico zaradi okužbe s PCP |

| | |
|---|--|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | |
| Zelo pogosti: | nevtropenija ali limfopenija (3. do 4. stopnje) trombocitopenija (3. do 4. stopnje) |
| Občasni: | pancitopenija, anemija (3. do 4. stopnje), levkopenija |
| Presnovne in prehranske motnje | |
| Zelo pogosti: | anoreksija |
| Pogosti: | hujšanje |
| Bolezni živčevja | |
| Zelo pogosti: | glavobol |
| Pogosti: | zaspanost, omotica, parestezije |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora pogosti: | dispneja |
| Bolezni prebavil | |
| Zelo pogosti: | bruhanje, slabost, zaprtje |
| Pogosti: | driska, trebušne bolečine, dispepsija |
| Bolezni kože in podkožja | |
| Pogosti: | izpuščaj, pruritus, alopecija |
| Zelo redki: | multiformni eritem, eritroderma, urtikarija, eksantem |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | |
| Zelo pogosti: | utrujenost |
| Pogosti: | zvišana telesna temperatura, astenija, mrzlica, slabo počutje, bolečine, motnje okusa |
| Zelo redki: | alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo, angioedem |

Laboratorijski izvidi

Trombocitopenija in nevtropenija 3. in 4. stopnje sta se pojavili pri 19 % in 17 % bolnikov, zdravljenih zaradi malignega glioma. Zaradi njiju je bila potrebna hospitalizacija in/ali prekinitvev zdravljenja s TMZ pri 8 % in 4 % bolnikov. Mielosupresija je bila predvidljiva (ponavadi se je pojavila v prvih nekaj ciklih in je bila najizrazitejša med 21. in 28. dnem), okrevanje pa je bilo hitro, ponavadi v 1 do 2 tednih. Opazili niso nobenih dokazov kumulativne mielosupresije. Trombocitopenija lahko poveča tveganje za pojav krvavitev, nevtropenija ali levkopenija pa tveganje za okužbe.

Spol

V analizi populacijske farmakokinetike na podlagi izkušenj iz kliničnih preskušanj so obdelali podatke od 101 ženske in 169 moških, za katere so bili na voljo podatki o najmanjšem številu nevtrofilcev, ter od 110 žensk in 174 moških, za katere so bili na voljo podatki o najmanjšem

številu trombocitov. Pri ženskah so ugotovili 12 % pogostnost nevtropenije 4. stopnje (absolutno število nevtrofilcev (ANC) $< 0,5 \times 10^9/l$), v primerjavi s 5 % pri moških, medtem ko je pogostnost trombocitopenije ($< 20 \times 10^9/l$) pri ženskah znašala 9 %, v primerjavi s 3 % pri moških, torej so bile v prvem ciklu terapije pri ženskah te pogostnosti večje kot pri moških. Po podatkih o ponavljajočem se gliomu pri 400 preiskovancih se je v prvem ciklu terapije nevtropenija 4. stopnje pojavila pri 8 % žensk in pri 4 % moških preiskovancev, trombocitopenija 4. stopnje pa pri 8 % žensk in 3 % moških preiskovancev. V študiji pri 288 preiskovancih z novo diagnosticiranim glioblastomom multiforme se je v prvem ciklu terapije nevtropenija 4. stopnje pojavila pri 3 % žensk in 0 % moških, trombocitopenija 4. stopnje pa pri 1 % žensk in 0 % moških.

Postmarketinške izkušnje

Uporaba antineoplastičnih sredstev, še posebej alkilirajočih snovi, je bila povezana z možnim tveganjem za nastanek mielodisplastičnega sindroma (MDS) in sekundarnih malignomov, vključno z levkemijo. Pri bolnikih, zdravljenih po shemah, ki vključujejo TMZ, so poročali o zelo redkih primerih MDS in sekundarnih malignomov, vključno z mieloidno levkemijo. Zelo redko so poročali o daljši pancitopeniji, ki lahko povzroči aplastično anemijo. Zelo redko so poročali o primerih toksične epidermalne nekrolize in Stevens-Johnsonovega sindroma. Zelo redko so poročali o primerih intersticijskega pnevmonitisa oz. pnevmonitisa. Poročali so o primerih hepatotoksičnosti, vključno s povečanimi vrednostmi jetrnih encimov, hiperbilirubinemijo, holestazo in hepatitisom.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih so klinično ovrednotili odmerke 500, 750, 1.000 in 1.250 mg/m² (skupni odmerek na 5-dnevni cikel). Toksični učinki, ki so omejevali odmerek, so bili hematološki in so jih opažali pri vseh odmerkih, vendar je pričakovati, da so hujši pri večjih odmerkih. En bolnik je vzel prevelik odmerek 10.000 mg (skupni odmerek za en 5-dnevni cikel). Med prijavljenimi neželenimi učinki so bili pancitopenija, pireksija, odpoved več organov in smrt. Obstajajo poročila o bolnikih, ki so jemali priporočeni odmerek dlje kot 5 dni zdravljenja (do 64 dni). Med neželenimi učinki je bila supresija kostnega mozga, z ali brez okužbe, ki je bila v nekaterih primerih huda in dolgotrajna in je povzročila smrt. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebna hematološka ocena. Po potrebi uvedite podpirne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antineoplastična zdravila – Drugi alkilirajoči citostatiki, oznaka ATC: L01A X03

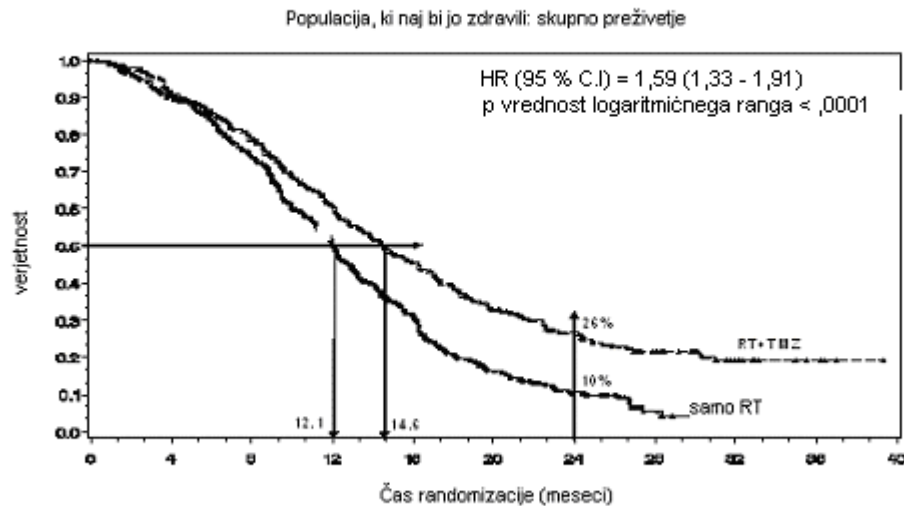
Temozolomid je zdravilo iz skupine triazenov, ki se pri fiziološkem pH hitro kemično pretvori v aktivni monometil triazenoimidazol karboksamid (MTIC). Citotoksičnost MTIC je verjetno v prvi vrsti posledica alkiliranja gvanina na položaju O⁶, z dodatnim alkiliranjem na položaju N⁷. V nastanek citotoksičnih lezij je verjetno vpletena motnja mehanizmov za popravilo metilnih aduktov.

Novo diagnosticiran glioblastoma multiforme

Skupaj 573 bolnikov so randomizirali v dve skupini, od katerih je ena prejela TMZ + RT (n=287), druga pa samo RT (n=286). Bolniki iz dela študije, ki so prejeli TMZ + RT, so sočasno jemali tudi TMZ (75 mg/m²) enkrat na dan. Začeli so ga jemati prvi dan RT in so ga jemali do zadnjega dne RT, skupaj 42 dni (do največ 49 dni). Temu je sledila faza monoterapije s TMZ (od 150 do 200 mg/m²) od 1. do 5. dne vsakega 28-dnevnega cikla, do največ 6 ciklov, ki se je začela 4 tedne po koncu RT. Bolniki v kontrolnem delu študije so prejeli le RT. Med RT sta bili potrebni profilaksa proti pljučnici zaradi okužbe s *Pneumocystis carinii* (PCP) in kombinirana terapija s TMZ.

TMZ so bolniki jemali kot zadnji poskus terapije v fazi spremljanja pri 161 bolnikih od 282 (57 %) v delu študije samo z RT in pri 62 bolnikih od 277 (22 %) v delu študije s TMZ + RT.

Količnik tveganja (KT) za skupno preživetje je bil 1,59 (95 % IZ za KT=1,33 -1,91) z logaritmičnim rangom $p < 0,0001$ v prid delu študije s TMZ. Ocenjena verjetnost preživetja bolnika 2 leti ali več (26 % v primerjavi z 10 %) je bila večja za del študije z RT in TMZ. Pri dodatku sočasne terapije s TMZ k radioterapiji, ki ji sledi monoterapija s TMZ, med zdravljenjem bolnikov z novo diagnosticiranim glioblastomom multiforme so ugotovili statistično značilno izboljšanje skupnega preživetja (OS) v primerjavi s samo RT (Slika 1).



Slika 1. Kaplan-Meierjeve krivulje skupnega preživetja (populacija, ki naj bi jo zdravili)

Rezultati študije niso skladni pri podskupini s slabim odzivom (WHO PS=2, n=70), čas skupnega preživetja in napredovanje bolezni pa je podobno v obeh primerih. Vendar pa se v tej skupini niso pojavila nepričakovana tveganja.

Ponavljajoči se ali napredujoči maligni gliom

Podatki o klinični učinkovitosti zdravila pri bolnikih z multiformnim glioblastomom (indeks kliničnega stanja po Karnofskyju [KPS – »Karnofsky performance status«] ≥ 70), ki napreduje ali se je ponovil po kirurškem posegu in RT, temeljijo na dveh kliničnih preskušanjih s peroralno

uporabo TMZ. Eno je bilo neprimerjalno preskušanje pri 138 bolnikih (29 % jih je pred tem že prejelo kemoterapijo), drugo pa randomizirano, z učinkovino nadzorovano kontrolirano preskušanje TMZ in prokarbazina pri skupaj 225 bolnikih (67 % jih je pred tem že prejelo kemoterapijo na osnovi nitrozouree). V obeh preskušanjih je bila primarna končna točka preskušanja čas preživetja brez napredovanja bolezni (PFS – »*progression-free survival*«), ugotovljen na podlagi NMR posnetkov, ali poslabšanje nevrološkega statusa bolnika. V neprimerjalnem preskušanju je bil PFS po 6 mesecih 19 %, mediana vrednost PFS 2,1 meseca in mediana vrednost celotnega preživetja 5,4 mesecev. Objektivno ugotovljena stopnja odzivanja bolnikov na zdravljenje, določena na podlagi NMR posnetkov, je bila 8 %.

V randomiziranem, z učinkovino nadzorovanem preskušanju je bil PFS po 6 mesecih statistično značilno daljši pri TMZ kot pri prokarbazinu (21 % v primerjavi z 8 %, hi-kvadrat, $p = 0,008$), z mediano vrednostjo PFS 2,89 meseca za temozolomid in 1,88 meseca za prokarbazin (test log. ranga $p = 0,0063$). Mediana vrednost časa preživetja je bila 7,34 mesecev za TMZ in 5,66 mesecev za prokarbazin (test log. ranga $p = 0,33$). Po 6 mesecih je bil delež preživelih bolnikov statistično značilno večji v skupini, ki je prejela TMZ (60 %), kot v tisti, ki je prejela prokarbazin (44 %) (hi-kvadrat, $p = 0,019$). Pri bolnikih, ki so že prejeli kemoterapijo, so ugotavljali koristne učinke zdravila pri bolnikih z indeksom kliničnega stanja po Karnofskyju ≥ 80 .

Izsledki glede časa do poslabšanja nevrološkega statusa so bili v prid TMZ v primerjavi s prokarbazinom, kar velja tudi za izsledke glede časa do poslabšanja stanja zmogljivosti bolnika po Karnofskyju (upad na KPS < 70 ali zmanjšanje za najmanj 30 točk). Mediana vrednost časa do napredovanja bolezni za našete končne točke je bila za 0,7 do 2,1 meseca daljša za TMZ kot za prokarbazin (test log. ranga $p = < 0,01$ do $0,03$).

Ponavljajoči se anaplastični astrocitom

V multicentričnem prospektivnem preskušanju 2. faze za oceno varnosti in učinkovitosti peroralnega TMZ pri zdravljenju bolnikov z anaplastičnim astrocitomom ob prvem recidivu je bila 6-mesečna vrednost PFS (preživetje brez napredovanja bolezni) 46 %. Mediana vrednost časa brez napredovanja bolezni je bila 5,4 mesece. Mediana vrednost celotnega preživetja je bila 14,6 mesecev. Po ugotovitvi osrednjega ocenjevalca je bil delež odziva v populaciji, ki so jo želeli zdraviti (ITT, $n=162$) 35 % (13 popolno okrevanje in 43 delno okrevanje). Pri 43 bolnikih so poročali o stabilnem stanju bolezni. Šestmesečno preživetje brez sopojavov v populaciji, ki so jo želeli zdraviti (ITT – »*intent-to-treat*«), je bilo 44 %. Mediana vrednost preživetja brez sopojavov je bila 4,6 mesecev, kar je podobno izsledkom za preživetje brez napredovanja bolezni. Pri ustrezni histološki populaciji so bili izsledki učinkovitosti podobni. Doseganje objektivnega radiološkega odziva in ohranjanje stanja brez napredovanja bolezni je bilo močno povezano z ohranitvijo ali izboljšanjem kakovosti življenja.

Pediatrična populacija

Peroralni TMZ so raziskovali pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 do 18 let) s ponavljajočim se gliomom možganskega debla ali ponavljajočim se astrocitomom visoke stopnje. TMZ so dajali 5 dni vsakih 28 dni. Bolniki so TMZ prenašali podobno kot odrasli.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

TMZ spontano hidrolizira pri fiziološki vrednosti pH predvsem do aktivnih presnovkov, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboksamida (MTIK), MTIK pa spontano hidrolizira do 5-amino-

imidazol-4-karboksamida (AIK), znanega intermedija v biosintezi purinov in nukleinskih kislin, in metilhidrazina, za katerega menijo, da je aktivni alkilirajoči presnovek. Menijo, da je citotoksičnost MTIK predvsem posledica alkilacije DNA, predvsem gvanina na položajih O⁶ in N⁷. Glede na vrednost AUC za temozolomid sta izpostavljenosti MTIK-u in AIK-u ~ 2,4 % in 23 %. *In vivo* je bila razpolovna doba $t_{1/2}$ za MTIK podobna razpolovni dobi temozolomida, t.j. 1,8 ure.

Absorpcija

Po peroralnem vnosu se pri odraslih zdravilo TMZ hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo že v 20 minutah po zaužitju odmerka (srednja vrednost časa med 0,5 in 1,5 ure). Po peroralnem jemanju TMZ, označenega s ¹⁴C, je bila srednja vrednost količine ¹⁴C, izločene v blatu 7 dni po odmerku 0,8 %, kar kaže na popolno absorpcijo.

Distribucija

TMZ se v majhni meri veže na beljakovine (10 % do 20 %), zato ni pričakovati, da bi medsebojno deloval z zdravili z učinkovinami, ki se dobro vežejo na beljakovine.

Študije z uporabo PET pri človeku in predklinični podatki kažejo, da TMZ hitro prehaja hematoencefalno pregrado in da je prisoten v cerebrospinalni tekočini (CSF – »*celebrospinal fluid*«). Prehajanje v CSF so potrdili pri enem bolniku. Izpostavljenost TMZ v CSF, določena na podlagi AUC za TMZ, je bila približno 30 % tiste v plazmi, kar je v skladu s podatki, ki so jih dobili na živalih.

Izločanje

Razpolovni čas ($t_{1/2}$) v plazmi je približno 1,8 ur. Zdravilo ¹⁴C se izloča predvsem prek ledvic. Po peroralni uporabi se v 24 urah s sečem v nespremenjeni obliki izloči približno 5 % do 10 % odmerka, preostanek pa se izloči v obliki temozolomidske kisline, 5-aminoimidazol-4-karboksamida (AIC) ali neopredeljenih polarnih presnovkov.

Koncentracije v plazmi se večajo sorazmerno z odmerkom. Plazemski očistek, porazdelitveni volumen in razpolovna doba niso odvisni od odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Analiza populacijske farmakokinetike TMZ je pokazala, da plazemski očistek TMZ ni odvisen od starosti, delovanja ledvic ali kajenja. V ločeni študiji farmakokinetike temozolomida so ugotavljali, da so plazemski farmakokinetični profili pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro podobni profilom pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Pri otrocih je bila vrednost AUC večja kot pri odraslih, medtem ko je bil največji odmerek, ki so ga bolniki še prenašali (MTD – »*maximum tolerated dose*«), pri obojih 1.000 mg/m² na cikel.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah in psih so opravili študije toksičnosti enega cikla (5 dni jemanja zdravila, 23 dni brez zdravila), 3 ciklov in 6 ciklov. Toksični učinki so prizadeli predvsem kostni mozeg, limforetikularni sistem, testise in prebavila. V večjih odmerkih, ki so povzročili smrt pri 60 % do 100 % testiranih podgan in psov, pa se je pojavila degeneracija mrežnice. Pri večini

toksičnih učinkov so bili vidni znaki reverzibilnosti, razen pri neželenih učinkih na moške reproduktivne organe in degeneracijo mrežnice. Ker pa so bili odmerki, ki naj bi povzročili degeneracijo mrežnice, v razponu letalnih odmerkov, in v kliničnih študijah niso opazili podobnih učinkov, so menili, da ta izsledek ni klinično pomemben.

TMZ je embriotoksična, teratogena in genotoksična alkilirajoča snov. Za podgane in pse je bolj toksičen kot za ljudi in njegov klinični odmerek je približno enak minimalnemu letalnemu odmerku za podgane in pse. Kaže, da je od odmerka odvisen upad števila levkocitov in trombocitov občutljiv kazalec toksičnosti zdravila. V študijah šestih ciklov pri podganah so opazili različne neoplazme, vključno s karcinomom dojke, keratoakantom kože in bazalnoceličnim adenomom, v študijah pri psih pa niso opazili nobenih tumorjev ali preneoplastičnih sprememb. Zdi se, da so podgane še posebej občutljive za onkogene učinke TMZ, saj se prvi tumorji pojavijo že v roku treh mesecev od začetka dajanja zdravila. Ta doba latence je zelo kratka, tudi če upoštevamo, da gre za alkilirajočo snov.

Rezultati testa Ames/Salmonella in testa kromosomskih aberacij v človeških limfocitih iz periferne krvi (HPBL – »*Human Peripheral Blood Lymphocyte*«) so pokazali pozitiven mutageni odziv.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

brezvodna laktoza,
brezvodni koloidni silicijev dioksid,
natrijev karboksimetilškrob tipa A,
vinska kislina,
stearinska kislina.

Ovojnica kapsul:

želatina,
titanov dioksid (E 171),
natrijev lavrilsulfat,
rumeni železov oksid (E 172).

Napis:

šelak,
propilenglikol,
prečiščena voda,
amonijev hidroksid,
kalijev hidroksid,
črni železov oksid (E 172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Steklenica

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni steklenici, da bi zagotovili zaščito pred vlago.
Steklenico shranjujte tesno zaprto.

Vrečke

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica

Steklenice iz rjavega stekla tip I s propilensko, za otroke varno zaporko, ki vsebujejo po 5 ali 20 kapsul.
Škatla vsebuje eno steklenico.

Vrečke

Vrečke so iz linearnega polietilena nizke gostote (najbolj notranja plast), aluminija in polietilen terftalata.

Vsaka vrečka vsebuje 1 trdo kapsulo in se nahaja v kartonasti škatli.
Kartonasta škatla vsebuje 5 ali 20 trdih kapsul, posamezno pakiranih v vrečke.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Kapsul ne smete odpirati. Če se kapsula poškoduje, se izogibajte stiku praška z vašo kožo ali sluznico. Če pride zdravilo Temodal v stik s kožo ali sluznico, jo morate takoj in temeljito umiti z milom in vodo.

Bolnikom je treba svetovati, naj zdravilo shranjujejo nedosegljivo otrokom, po možnosti v zaklenjeni omari. Nenamerno zaužitje je lahko za otroke smrtno.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/096/003
EU/1/98/096/004
EU/1/98/096/013
EU/1/98/096/014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 26. januar 1999.
Datum zadnje obnove: 26. januar 2009.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31.01.2012

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.