

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Temozolomide Glenmark 20 mg tvrdé tobolky
Temozolomide Glenmark 100 mg tvrdé tobolky
Temozolomide Glenmark 140 mg tvrdé tobolky
Temozolomide Glenmark 180 mg tvrdé tobolky
Temozolomide Glenmark 250 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 20 mg.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 100 mg.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 140 mg.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 180 mg.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 250 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 20 mg tvrdá tobolka obsahuje 384,3 mg laktózy.
Jedna 100 mg tvrdá tobolka obsahuje 61,7 mg laktózy.
Jedna 140 mg tvrdá tobolka obsahuje 86,4 mg laktózy.
Jedna 180 mg tvrdá tobolka obsahuje 111,1 mg laktózy.
Jedna 250 mg tvrdá tobolka obsahuje 154,3 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Temozolomide Glenmark 20 mg: tvrdé želatinové tobolky velikosti 0 mají oranžové neprůhledné víčko a bílé neprůhledné tělo s označením „20“ vytištěným černým inkoustem na těle tobolky.

Temozolomide Glenmark 100 mg: tvrdé želatinové tobolky velikosti 0 mají fialové neprůhledné víčko a bílé neprůhledné tělo s označením „100“ vytištěným černým inkoustem na těle tobolky.

Temozolomide Glenmark 140 mg: tvrdé želatinové tobolky velikosti 0 mají modré neprůhledné víčko a bílé neprůhledné tělo s označením „140“ vytištěným černým inkoustem na těle tobolky.

Temozolomide Glenmark 180 mg: tvrdé želatinové tobolky velikosti 0 mají čokoládově hnědé neprůhledné víčko a bílé neprůhledné tělo s označením „180“ vytištěným černým inkoustem na těle tobolky.

Temozolomide Glenmark 250 mg: tvrdé želatinové tobolky velikosti 0 mají bílé neprůhledné víčko a bílé neprůhledné tělo s označením „250“ vytištěným černým inkoustem na těle tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Temozolomide Glenmark, tvrdé tobolky, je určen k léčbě:

- dospělých pacientů s nově diagnostikovaným multiforním glioblastomem souběžně s radioterapií (RT) a následně jako monoterapeutická léčba.
- dětí ve věku od tří let, dospívajících a dospělých pacientů s maligním gliomem, jako je multiforní glioblastom nebo anaplastický astrocytom, u nichž se po standardní léčbě projevují rekurence nebo progresse.

4.2 Dávkování a způsob podání

Temozolomide Glenmark, tvrdé tobolky, smí být předepisován výhradně lékařem se zkušenostmi s onkologickou léčbou mozkových nádorů.

Může se podávat antiemetická léčba (viz bod 4.4).

Dávkování

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multiforním glioblastomem

Temozolomide Glenmark, tvrdé tobolky, je podáván v kombinaci s fokální radioterapií (fáze souběžné léčby) s následnými až 6 cykly monoterapie temozolomidem (TMZ) (monoterapeutická fáze).

Fáze souběžné léčby

TMZ se podává perorálně v dávce 75 mg/m² denně po dobu 42 dnů souběžně s fokální radioterapií (60 Gy podáno ve 30 frakcích). Snižování dávek se nedoporučuje, ale každý týden by se mělo rozhodnout o pozdržení nebo přerušení podávání TMZ podle kritérií hematologické a nehematologické toxicity. Podávání TMZ může pokračovat po celou dobu 42 dnů souběžné fáze (až do 49 dnů), jestliže jsou splněny všechny následující podmínky:

- absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$,
- common toxicity criteria (CTC) nehematologické toxicity \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nauzey a zvracení).

Během léčby by se měl každý týden vyšetřit celkový krevní obraz. Podávání TMZ by mělo být během fáze souběžné léčby dočasně přerušeno nebo trvale ukončeno podle kritérií hematologické a nehematologické toxicity, jak je uvedeno v Tabulce 1.

Tabulka 1. Přerušeni nebo ukončení podávání TMZ během souběžné léčby

<i>radioterapií a TMZ</i>		
Toxicita	TMZ přerušení ^a	TMZ ukončení
Absolutní počet neutrofilů	$\geq 0,5$ a $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Počet trombocytů	≥ 10 a $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC nehematologická toxicita (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení)	CTC stupeň 2	CTC stupeň 3 nebo 4

a: Léčba se souběžně podávaným TMZ může pokračovat, jestliže jsou splněny všechny následující podmínky: absolutní počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$; počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC nehematologická toxicita \leq stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení).

Monoterapeutická fáze

Čtyři týdny po ukončené souběžné fázi TMZ + RT se TMZ podává až v 6 cyklech monoterapeutické léčby. Dávka Cyklu 1 (monoterapie) je 150 mg/m^2 jednou denně po dobu 5 dnů, následovaná 23 dny bez léčby. Na začátku Cyklu 2 je dávka zvýšena na 200 mg/m^2 , jestliže CTC nehematologická toxicita pro Cyklus 1 je stupeň ≤ 2 (s výjimkou alopecie, nauzey a zvracení), absolutní počet neutrofilů (ANC) je $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů je $\geq 100 \times 10^9/l$. Jestliže není dávka zvýšena v Cyklu 2, nemělo by být zvýšení prováděno v následných cyklech. Je-li jednou zvýšena, zůstává dávka 200 mg/m^2 na den pro prvních 5 dnů každého následujícího cyklu s výjimkou vzniku toxicity. Snížení dávky a ukončení podávání v průběhu monoterapeutické fáze by se mělo provádět podle Tabulek 2 a 3.

V průběhu léčby by měl být ve dni 22 (21 dnů po první dávce TMZ) vyšetřen celkový krevní obraz. Dávka by měla být redukována nebo podávání přípravku ukončeno podle Tabulky 3.

<i>Tabulka 2. Úrovně dávky TMZ pro monoterapeutickou léčbu</i>		
Úroveň dávky	TMZ dávka ($\text{mg/m}^2/\text{den}$)	Poznámky
-1	100	Redukce kvůli předchozí toxicitě
0	150	Dávka během Cyklu 1
1	200	Dávka během Cyklů 2-6 při absenci toxicity

<i>Tabulka 3. Snížení dávky nebo ukončení podávání TMZ během monoterapeutické léčby</i>		
Toxicita	Redukce TMZ o 1 úroveň dávky ^a	Ukončení TMZ
Absolutní počet neutrofilů	$< 1,0 \times 10^9/l$	Viz poznámka pod čarou ^b
Počet trombocytů	$< 50 \times 10^9/l$	Viz poznámka pod čarou ^b
CTC nehematologická	CTC stupeň 3	CTC stupeň 4 ^b

toxická (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení)		
---	--	--

a: Úrovně dávky TMZ jsou uvedeny v Tabulce 2.

b: TMZ se ukončí, jestliže:

- výsledkem úrovně dávky -1 (100 mg/m²) je stále neakceptovatelná toxicita,
- jestliže se po redukcí dávky znovu objeví stejný stupeň 3 nehematologické toxicity (s výjimkou alopecie, nauzey, zvracení).

Dospělí pacienti a děti ve věku 3 let nebo starší s rekurentním nebo progredujícím maligním gliomem:

Léčebný cyklus zahrnuje 28 dnů. U pacientů, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií, se TMZ podává perorálně v dávce 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu prvních 5 dnů s následným přerušением léčby po dobu 23 dnů (celkem 28 dnů). U nemocných, kteří již dříve prodělali chemoterapii, činí zahajovací dávka 150 mg/m² jedenkrát denně, která se pak ve druhém cyklu zvyšuje na 200 mg/m² jedenkrát denně po dobu 5 dnů, pokud nejsou přítomny známky hematotoxicity (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

U dětí ve věku 3 let nebo starších by se měl TMZ používat pouze pro léčbu rekurentního nebo progredujícího maligního gliomu. Zkušenosti u těchto dětí jsou velmi omezené (viz body 4.4 a 5.1). Bezpečnost a účinnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce jater či ledvin

Farmakokinetika TMZ je u pacientů s normální jaterní funkcí a s mírnou nebo středně těžkou jaterní dysfunkcí srovnatelná. Údaje o podání TMZ u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (Třída C podle Childovy klasifikace) ani s dysfunkcí ledvin nejsou k dispozici. Vzhledem k uvedeným farmakokinetickým vlastnostem TMZ je však pravděpodobné, že ani u nemocných s těžkou jaterní dysfunkcí nebo dysfunkcí ledvin kteréhokoli stupně není snižování jeho dávek nutné. Při podávání TMZ těmto nemocným je však nutná zvýšená opatrnost.

Starší pacienti

Z populační analýzy farmakokinetiky u pacientů ve věku 19-78 let vyplývá, že clearance TMZ není ovlivňována věkem. Nicméně se zdá, že starší pacienti (ve věku > 70 let) mají vyšší riziko vzniku neutropenie a trombocytopenie (viz bod 4.4).

Způsob podání

Temozolomide Glenmark tvrdé tobolky by měl být podáván nalačno.

Tobolky se musejí polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody a nesmějí se otvírat nebo kousat.

Pokud se po podání dávky dostaví zvracení, neměla by být další dávka podána tentýž den.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na dakarbazin (DTIC).

Těžká myelosuprese (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oportunní infekce a reaktivace infekcí

Během léčby pomocí TMZ byly pozorovány oportunní infekce (jako je pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii*) a reaktivace infekcí (jako jsou HBV, CMV) (viz bod 4.8).

Herpetická meningoencefalitida

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených temozolomidem v kombinaci s radioterapií, a to i v případech souběžného podávání steroidů, pozorována herpetická meningoencefalitida (včetně fatálních případů).

Pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jiroveci*

U pacientů, kteří dostávali souběžně TMZ a RT v pilotní studii s prodlouženým harmonogramem 42 dnů, bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku pneumonie způsobené *Pneumocystis jiroveci* (PCP). Proto je nutná profylaxe PCP u všech pacientů, kteří dostávají souběžně TMZ a RT po dobu 42 denního režimu (maximálně 49 dnů) bez ohledu na počet lymfocytů. Jestliže se objeví lymfopenie, je třeba pokračovat v profylaxi, dokud se neobnoví stupeň lymfopenie ≤ 1 .

Výskyt PCP může být vyšší, když je TMZ podáván během delšího dávkovacího režimu. Nicméně všichni pacienti, kteří dostávají TMZ, zvláště pacienti dostávající steroidy, by měli být pečlivě sledováni pro vznik PCP, bez ohledu na režim. U pacientů užívajících TMZ, zvláště v kombinaci s dexamethasonem nebo jinými steroidy, byly hlášeny případy fatálního respiračního selhání.

HBV

Byla hlášena hepatitida způsobená reaktivací viru hepatitidy B (HBV), v některých případech vedoucí ke smrti. Před zahájením léčby pacientů s pozitivní sérologií na hepatitidu B (včetně těch s aktivním onemocněním) je nezbytná konzultace s odborníky na onemocnění jater. Během léčby musí být pacienti náležitě monitorováni a vedeni.

Hepatotoxicita

U pacientů léčených TMZ bylo hlášeno poškození jater, včetně fatálního selhání jater (viz bod 4.8). Před zahájením léčby je nutno provést testy jaterních funkcí. Pokud jsou výsledky abnormální, musí lékař před zahájením léčby temozolomidem vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně potenciálu k fatálnímu selhání jater. U pacientů se 42denním léčebným cyklem se musí testy jaterních funkcí opakovat uprostřed tohoto cyklu. Pro všechny pacienty platí, že jaterní funkce je nutno zkontrolovat po každém léčebném cyklu. U pacientů s výraznými

abnormalitami jaterních funkcí musí lékař vyhodnotit poměr přínosů a rizik vyplývajících z pokračování v léčbě. Jaterní toxicita se může objevit několik nebo i více týdnů po poslední léčbě temozolomidem.

Malignity

Byly též velmi vzácně hlášeny případy myelodysplastického syndromu a sekundárních malignit, včetně myeloidní leukemie (viz bod 4.8).

Antiemetická léčba

Nauzea a zvracení jsou velmi často spojené s TMZ. Před nebo po podání TMZ se může podávat antiemetická léčba.

Dospělí pacienti s nově diagnostikovaným multiforním glioblastomem

Antiemetická profylaxe se doporučuje před počáteční dávkou souběžné fáze a velmi doporučuje během monoterapeutické fáze.

Pacienti s rekurentním nebo progredujícím maligním gliomem

Antiemetika může být třeba podat pacientům, u nichž v předchozích léčebných cyklech došlo k těžšímu zvracení (stupeň 3 nebo 4).

Laboratorní parametry

U pacientů léčených TMZ může dojít k myelosupresi, včetně dlouhotrvající pancytopenie, která může vést k aplastické anémii, jež v některých případech skončila fatálně. V některých případech souběžná expozice léčivým přípravkům spojených s výskytem aplastické anémie, zahrnující karbamazepin, fenytoin a sulfamethoxazol/trimethoprim, hodnocení komplikuje. Před zahájením podávání léku by měly být splněny následující laboratorní parametry: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$. Kompletní krevní obraz je třeba vyšetřit ve 22. dni (21 dnů po podání 1. dávky) nebo v průběhu 48 hodin po tomto dni, a pak v týdenních intervalech do té doby, dokud není ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $> 100 \times 10^9/l$. Jestliže v průběhu kteréhokoli cyklu poklesne ANC na $< 1,0 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů na $< 50 \times 10^9/l$, má být v následném cyklu dávka o jeden stupeň snížena (viz bod 4.2). Jednotlivé stupně dávky činí 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 a 200 mg/m^2 . Nejnižší doporučená dávka je 100 mg/m^2 .

Pediatriká populace

S podáváním TMZ dětem ve věku nižším než 3 roky nejsou dosud žádné klinické zkušenosti. U starších dětí a dospívajících jsou zkušenosti velmi omezené (viz body 4.2 a 5.1).

Starší pacienti (ve věku > 70 let)

U starších pacientů je ve srovnání s mladšími osobami pravděpodobně vyšší riziko neutropenie a trombocytopenie. Vzhledem k tomu je při podávání TMZ ve vyšším věku nutná zvýšená opatrnost.

Pacientky

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Pacienti mužského pohlaví

Muži léčení TMZ mají být upozorněni, aby se nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nestali otci a aby se před zahájením léčby informovali o možnosti kryokonzervace spermatu (viz bod 4.6).

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podávání TMZ spolu s ranitidinem nemělo v oddělené studii fáze I za následek žádné změny rozsahu absorpce temozolomidu nebo expozice jeho aktivnímu metabolitu monomethyl-triazenoimidazolkarboxamidu (MTIC).

Podávání TMZ spolu s jídlem vedlo k poklesu C_{max} o 33 % a zmenšení plochy pod křivkou koncentrace (AUC) o 9 %. Protože nelze vyloučit, že změna C_{max} může být klinicky významná, nemá se Temozolomide Glenmark podávat současně s jídlem.

Výsledky analýzy populační farmakokinetiky ve II. fázi klinických studií prokazují, že nebyla clearance TMZ ovlivněna současným podáním dexamethasonu, prochlorperazinu, fenytoinu, karbamazepinu, ondansetronu, antagonistů H₂ receptorů nebo fenobarbitalu. Současné podávání kyseliny valproové bylo spojeno s malým, nicméně statisticky významným poklesem clearance TMZ. Dosud nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinek TMZ na metabolismus nebo eliminaci jiných léků. Nicméně vzhledem k tomu, že TMZ neprochází přeměnou v játrech a na plazmatické bílkoviny se váže jen v malé míře, je málo pravděpodobné, že by ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků (viz bod 5.2). V kombinaci s jinými myelosupresivními látkami může TMZ zvýšit pravděpodobnost myelosuprese.

Pediatriká populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání léku těhotným ženám nejsou k dispozici. V preklinických studiích u potkanů a králíků, kteří TMZ dostávali v dávce 150 mg/m², byly prokázány teratogenní a/nebo toxické účinky na plod (viz bod 5.3). Temozolomide Glenmark tvrdé tobolky nemá být podáván těhotným ženám. Pokud je přece jen nutno zvážit použití během těhotenství, je třeba pacientku seznámit s potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda se TMZ vylučuje do mateřského mléka; kojení se proto má po dobu léčby TMZ přerušit.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění v průběhu užívání TMZ a po dobu nejméně 6 měsíců od ukončení léčby.

Mužská fertilita

TMZ může mít genotoxické účinky. Proto mají muži léčení temozolomidem používat účinnou antikoncepci a mají být poučeni, aby nejméně 3 měsíce od užití poslední dávky nepočali dítě, a naopak se doporučuje, vzhledem k možnosti ireverzibilní infertilitě po léčbě TMZ, ještě před jejím zahájením konzultovat s lékařem možnost kryokonzervace předem odebraných spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

TMZ má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje v důsledku únavy a ospalosti (viz bod 4.8.).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Zkušenosti z klinických hodnocení

V klinických studiích u pacientů léčených TMZ byly nejčastějšími nežádoucími účinky nauzea, zvracení, zácpa, anorexie, bolest hlavy, únava, křeče a vyrážka. Většina hematologických nežádoucích účinků byla hlášena s četností časté; frekvence laboratorních nálezů stupně 3-4 je uvedena za tabulkou 4.

U pacientů s rekurentním nebo progresivním gliomem byly nauzea (43 %) a zvracení (36 %) obvykle stupně 1 nebo 2 (0-5 epizod zvracení během 24 hodin) a odezněly buď spontánně, nebo byly snadno zvládnuty standardní antiemetickou léčbou. Incidence závažné nauzey a zvracení byla 4 %.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a hlášené z post-marketingového užívání TMZ jsou uvedeny v tabulce 4. Tyto účinky jsou klasifikovány podle orgánových systémů a četnosti. Zařazení do skupin četností se provádí podle následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<i>Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů léčených temozolomidem</i>	
Infekce a infestace	
Časté:	Infekce, herpes zoster, faryngitida ^a , orální kandidóza
Méně časté:	Oportunní infekce (včetně PCP), sepse [†] , herpetická meningoencefalitida [†] , infekce CMV, reaktivace CMV, virus hepatitidy B [†] , herpes simplex, reaktivace infekce, infekce rány, gastroenteritida ^b
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	
Méně časté:	Myelodysplastický syndrom (MDS), sekundární malignity, včetně myeloidní leukemie
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté:	Febrilní neutropenie, neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, leukopenie, anémie
Méně časté:	Dlouhotrvající pancytopenie, aplastická anémie [†] , pancytopenie, petechie
Poruchy imunitního systému	
Časté:	Alergická reakce
Méně časté:	Anafylaxe
Endokrinní poruchy	
Časté:	Cushingoid ^c
Méně časté:	Diabetes insipidus
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Anorexie
Časté:	Hyperglykemie
Méně časté:	Hypokalemie, zvýšení alkalické fosfatázy
Psychiatrické poruchy	
Časté:	Agitovanost, amnézie, deprese, úzkost, zmatenost, nespavost
Méně časté:	Poruchy chování, emoční labilita, halucinace, apatie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Křeče, hemiparéza, afázie/dysfázie, bolest

	hlavy
Časté:	Ataxie, porucha rovnováhy, porucha kognice, porucha koncentrace, porucha vedomí, závrať, hypestézie, porucha paměti, neurologická porucha, neuropatie ^d , parestézie, somnolence, porucha řeči, porucha chuti, třes
Méně časté:	Status epilepticus, hemiplegie, extrapyramidové poruchy, parosmie, abnormální chůze, hyperestézie, smyslová porucha, abnormální koordinace
Poruchy oka	
Časté:	Hemianopsie, rozmazané vidění, porucha zraku ^e , defekt zorného pole, diplopie, bolest oka
Méně časté:	Snížená ostrost vidění, suché oči
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Hluchota ^f , vertigo, tinitus, bolest ucha ^g
Méně časté:	Porucha sluchu, hyperakuze, otitis media
Srdeční poruchy	
Méně časté:	Palpitace
Cévní poruchy	
Časté:	Hemoragie, plicní embolie, hluboká žilní trombóza, hypertenze
Méně časté:	Cerebrální hemoragie, zrudnutí, návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté:	Pneumonie, dyspnoe, sinusitida, bronchitida, kašel, infekce horních cest dýchacích
Méně časté:	Respirační selhání [†] , intersticiální pneumonie/pneumonie, plicní fibróza, nosní kongesce
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Průjem, zácpa, nauzea, zvracení
Časté:	Stomatitida, bolest břicha ^h , dyspepsie, dysfagie
Méně časté:	Abdominální distenze, fekální inkontinence, gastrointestinální porucha, hemoroidy, sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté:	Selhání jater [†] , poškození jater, hepatitida, cholestáza, hyperbilirubinemie

Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté:	Vyrážka, alopecie
Časté:	Erytém, suchá kůže, pruritus
Méně časté:	Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, angioedém, multifonní erytém, erythrodermie, exfoliace kůže, fotosenzitivní reakce, urtikárie, exantém, dermatitida, zvýšené pocení, abnormalní pigmentace
Není známo:	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté:	Myopatie, svalová slabost, artralgie, bolest zad, muskuloskeletální bolest, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Časté močení, močová inkontinence
Méně časté:	Dysurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté:	Vaginální hemoragie, menoragie, amenorea, vaginitida, bolest prsou, impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Únava
Časté:	Horečka, příznaky podobné chřipce, astenie, malátnost, bolest, edém, periferní edém ⁱ
Méně časté:	Zhoršení stavu, rigor, edém obličeje, změna barvy jazyka, žízeň, potíže se zuby
Vyšetření	
Časté:	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů ^j , zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti
Méně časté:	Zvýšení gama-glutamyltransferázy
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Časté:	Radiační poškození ^k

^a Zahrnuje faryngitidu, nazofaryngeální faryngitidu, streptokokovou faryngitidu

^b Zahrnuje gastroenteritidu, virovou gastroenteritidu

^c Zahrnuje cushingoid, Cushingův syndrom

^d Zahrnuje neuropatii, periferní neuropatii, polyneuropatii, periferní senzickou neuropatii, periferní motorickou neuropatii

^e Zahrnuje zrakové postižení, poruchu oka

^f Zahrnuje hluchotu, bilaterální hluchotu, neurosenzickou hluchotu, unilaterální hluchotu

^g Zahrnuje bolest ucha, ušní diskomfort

^h Zahrnuje bolest břicha, bolest spodní části břicha, bolest horní části břicha, abdominální diskomfort

ⁱ Zahrnuje periferní edém, periferní otok

^j Zahrnuje zvýšené výsledky jaterních funkcí, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení jaterních enzymů

^k Zahrnuje radiační poškození, radiační poškození kůže

[†] Zahrnují případy s fatálními následky

Nově diagnostikovaný multifonní glioblastom

Laboratorní výsledky

Byla zjištěna myelosuprese (neutropenie a trombocytopenie), která je známou toxicitou limitující dávkou většiny cytotoxických látek včetně TMZ. Když byly zkombinovány abnormality laboratorních testů a nežádoucí účinky v souběžných a monoterapeutických fázích léčby, byly pozorovány u 8 % pacientů abnormality neutrofilů stupeň 3 nebo stupeň 4, včetně neutropenických případů. Stupeň 3 nebo stupeň 4 abnormalit trombocytů, včetně trombocytopenických případů, byl pozorován u 14 % pacientů, kteří dostávali TMZ.

Rekurentní nebo progredující maligní gliom

Laboratorní výsledky

Trombocytopenie a neutropenie stupně 3 nebo 4 byly zaznamenány u 19 %, resp. 17 % pacientů léčených pro maligní gliom. K hospitalizaci a/nebo přerušení léčby TMZ vedly v 8 %, resp. 4 % případů. Myelosuprese byla předvídatelná (obvykle k ní došlo během několika prvních cyklů, s nadírem mezi 21. dnem a 28. dnem) a úprava k normě byla rychlá, obvykle v průběhu 1 – 2 týdnů. Kumulace myelosupresivních účinků prokázána nebyla. Přítomnost trombocytopenie může zvýšit riziko krvácení a přítomnost neutropenie nebo leukopenie může zvýšit riziko infekce.

Pohlaví

Do analýzy populační farmakokinetiky založené na zkušenostech z klinického hodnocení bylo zahrnuto 101 žen a 169 mužů, u kterých byla dostupná měření nadiru neutrofilů, a 110 žen a 174 mužů, u kterých byla dostupná měření nadiru trombocytů. U žen bylo ve srovnání s muži v prvním cyklu terapie zaznamenáno více neutropenií stupně 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, a trombocytopenií ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 %. V souboru dat od 400 jedinců s rekurentním gliomem se v prvním cyklu terapie objevila neutropenie stupně 4 u 8 % žen vs 4 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 8 % žen vs 3 % mužů. Ve studii s 288 jedinci s nově diagnostikovaným multifonním glioblastomem se v prvním cyklu terapie vyskytla neutropenie stupně 4 u 3 % žen vs 0 % mužů a trombocytopenie stupně 4 u 1 % žen vs 0 % mužů.

Pediatriká populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s rekurentním gliomem mozkového kmene nebo rekurentním astrocytomem vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Ačkoliv jsou údaje omezené, tolerance u dětí se očekává být podobná jako u dospělých. Bezpečnost TMZ u dětí ve věku do 3 let nebyla stanovena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím: Státní ústav pro

kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10; webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Klinicky byly u pacientů ověřeny dávky 500, 750, 1 000, a 1 250 mg/m² (celková dávka za 5denní cyklus). Toxicita limitující dávku byla toxicita hematologická a byla pozorována u všech dávek, ale lze očekávat, že při vyšších dávkách bude závažnější. U jednoho pacienta došlo k předávkování, když užil dávku 10 000 mg (celková dávka během jednoho 5denního cyklu), nežádoucí účinky hlášené v tomto případě byly pancytopenie, pyrexie, multiorgánové selhání a úmrtí. Byly popsány případy, kdy pacienti doporučenou dávku užívali po dobu delší než 5 dnů (až 64 dnů) s hlášenými nežádoucími příhodami včetně suprese kostní dřeně s nebo bez rozvoje infekce, v některých případech závažné, dlouhotrvající a vedoucí k úmrtí. V případě předávkování je nezbytné hematologické zhodnocení. Podle potřeby má být zajištěna podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika - jiné alkylační látky.
ATC kód: L01AX03

Mechanismus účinku

Temozolomid je triazen, který za fyziologické hodnoty pH prochází rychlou chemickou konverzí na aktivní monomethyl-triazenoimidazol-karboxamid (MTIC). Předpokládá se, že cytotoxické účinky MTIC jsou primárně důsledkem alkylace na O6 pozici guaninu, s následnou alkylací rovněž na pozici N7. Následně vznikající cytotoxické léze jsou vysvětlovány nejspíše aberantní reparací methylovaného zbytku.

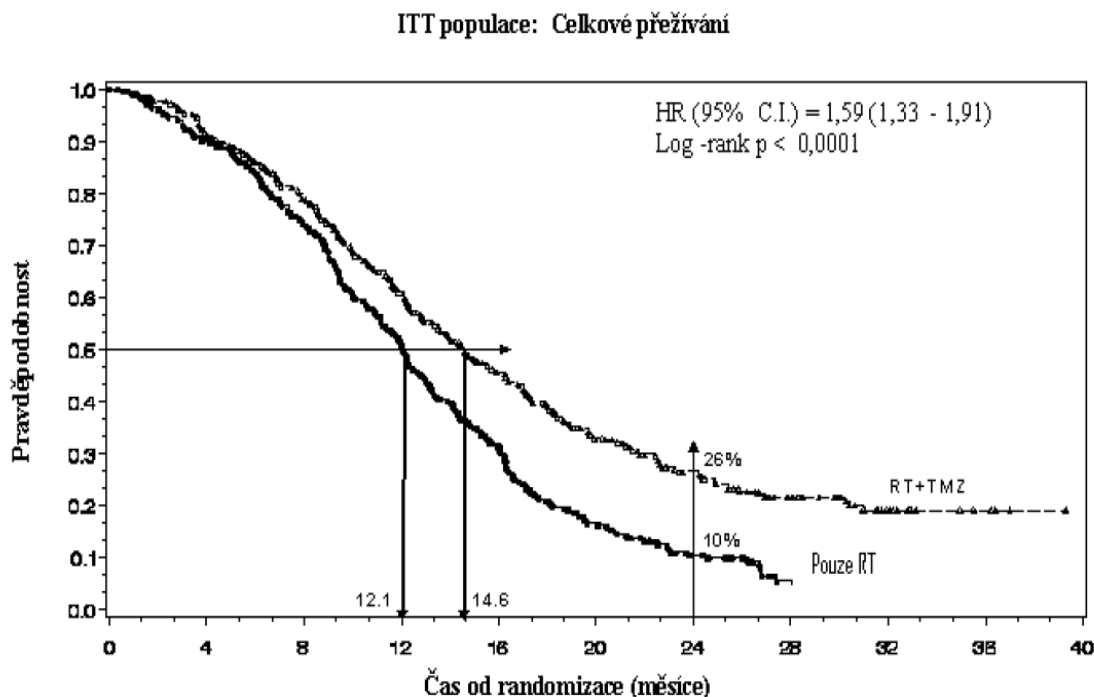
Klinická účinnost a bezpečnost

Nově diagnostikovaný multiformní glioblastom

Celkem 573 pacientů bylo randomizováno do skupin dostávajících buď TMZ + RT (n=287) nebo RT samotnou (n=286). Pacienti ve větvi TMZ + RT dostávali souběžně TMZ (75 mg/m²) jednou denně od prvního až do posledního dne RT po dobu 42 dnů (maximálně 49 dnů). Pak následovala monoterapie TMZ (150 – 200 mg/m²) ve dnech 1-5 každého 28denního cyklu, až v 6 cyklech, začínající 4 týdny po ukončení RT. Pacienti v kontrolní větvi dostávali pouze RT. Během RT a souběžné TMZ terapie byla nutná profylaxe pneumonie *Pneumocystis jiroveci* (PCP). TMZ byl podáván jako záchranná terapie v následné fázi 161 pacientům z 282 (57 %) ve větvi dostávající pouze RT a 62 pacientům z 277 (22 %) ve větvi dostávající TMZ + RT.

Poměr rizika (HR) pro celkové přežívání byl 1,59 (95 % CI pro HR=1,33 – 1,91) s log-rank $p < 0,0001$ ve prospěch TMZ větve. Odhadnutá pravděpodobnost přežívání 2 roky nebo více (26 % vs 10 %) byla vyšší ve větvi RT + TMZ. Přidání souběžně podávaného TMZ k RT

následované monoterapií TMZ v léčbě pacientů s nově diagnostikovaným multifórním glioblastomem prokázalo statisticky významné zlepšení v celkovém přežívání (overall survival=OS) ve srovnání s RT samotnou (Graf 1).



Graf 1 Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežívání (ITT populace=intent-to- treat population)

Výsledky studie nebyly konzistentní v podskupině pacientů se slabým výkonnostním statusem (WHO PS=2, n=70), kde celkové přežívání a čas do progresu byly podobné v obou větvích. Zdá se však, že u této skupiny pacientů nejsou přítomna žádná nepřijatelná rizika.

Rekurentní nebo progredující maligní gliom

Data o klinické účinnosti u pacientů s multifórním glioblastomem (Karnofského výkonnostní status [KPS] \geq 70), u něhož dochází k progresi nebo rekurenci po chirurgickém výkonu a RT, vycházela ze dvou klinických studií s perorálním TMZ. V prvním případě šlo o nekomparativní studii u 138 pacientů (29 % bylo předtím léčeno chemoterapií), ve druhém o randomizovanou studii kontrolovanou léčivou látkou s TMZ vs prokarbazinem u celkem 225 pacientů (67 % z nich bylo předtím léčeno chemoterapií na bázi nitrosourey). V obou studiích bylo primárním hodnotícím kritériem přežívání bez známek progresu (PFS – progression-free survival), hodnocených na základě zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) nebo na základě zhoršení neurologických funkcí. V nekomparativní studii bylo u 19 % pacientů dosaženo 6ti měsíční PFS, medián přežívání bez známek progresu byl 2,1 měsíce a medián celkové doby přežívání byl 5,4 měsíce. Objektivní počet terapeutických odpovědí na základě hodnocení MRI dosahoval 8 %.

V randomizované studii kontrolované léčivou látkou bylo šestiměsíční PFS u pacientů léčených TMZ významně vyšší než u těch, kteří dostávali prokarbazin (21 % vs 8 %; chí-kvadrát $p=0,008$) s mediánem 2,89, respektive 1,88 měsíce (log rank $p=0,0063$). Medián přežití byl 7,34 měsíce pro TMZ a 5,66 měsíce pro prokarbazin (log rank $p=0,33$). Po 6 měsících byl podíl přežívajících pacientů v TMZ skupině významně vyšší (60 %) než ve skupině prokarbazinové (44 %; chí-kvadrát $p=0,019$). U pacientů, kteří byli předtím léčeni chemoterapií, bylo dosaženo kladného efektu u těch, kteří měli KPS ≥ 80 .

Údaje o době do zhoršení neurologického statusu, jakož i o době do zhoršení výkonnostního statusu (pokles na KPS < 70 nebo pokles nejméně o 30 bodů), hovoří ve prospěch TMZ oproti prokarbazinu. Medián doby do progresu v těchto hodnotících kritériích byl u TMZ o 0,7 - 2,1 měsíce delší než u prokarbazinu (log rank $p < 0,01 - 0,03$).

Rekurentní anaplastický astrocytom

V multicentrické prospektivní studii fáze II, v níž byly hodnoceny bezpečnost a účinnost perorálně podávaného TMZ v léčbě pacientů s anaplastickým astrocytomelem při prvním relapsu, bylo zjištěno šestiměsíční PSF u 46 % léčených. Medián PSF činil 5,4 měsíce. Medián celkového přežití činil 14,6 měsíce. Procento odpovědí na léčbu, hodnocené centrálně, činilo 35 % (13 % kompletních, 43 % částečných odpovědí) pro populaci intent-to-treat (ITT), $n=162$. U 43 pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění. Šestiměsíční přežití bez klinické příhody bylo pro populaci intent-to-treat 44 %, přičemž medián přežití bez klinické příhody činil 4,6 měsíce, což je podobné výsledkům hodnocení přežívání bez známek progresu. Z histologického hlediska byla účinnost obdobná. Objektívni radiologicky prokázaná odpověď na léčbu nebo zachování stavu beze známek progresu velmi dobře korelovaly se zachovanou nebo zlepšenou kvalitou života.

Pediatrická populace

Perorální TMZ byl hodnocen u dětských pacientů (ve věku 3-18 let) s rekurentním gliomem mozkového kmene nebo rekurentním astrocytomelem vysokého stupně v režimu denního podávání po dobu 5 dnů každých 28 dnů. Tolerance TMZ byla podobná jako u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

TMZ se spontánně hydrolyzuje při fyziologickém pH primárně na aktivní látku 3-metyl-(triazen-1-yl)imidazol-4-karboxamid (MTIC). MTIC se spontánně hydrolyzuje na 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC), známý meziprodukt biosyntézy purinů a nukleových kyselin a na methylhydrazin, o kterém se předpokládá, že je aktivní alkylační látkou. Předpokládá se, že cytotoxicita MTIC je primárně způsobena alkylací DNA zejména na pozicích guaninu O6 a N7. Expozice MTIC a AIC je $\sim 2,4$ %, respektive 23 % v poměru k AUC TMZ. *In vivo* byl $t_{1/2}$ MTIC podobný jako pro TMZ, 1,8 hodin.

Absorpce

Po perorálním podání dospělým pacientům se TMZ rychle absorbuje a vrcholné koncentrace dosahuje již za 20 minut po podání (střední doba je mezi 0,5 a 1,5 hodiny). Po perorálním

podání 14C-značeného TMZ byla průměrná fekální exkrece 14C v průběhu 7 dnů po podání dávky 0,8 %, což svědčilo o úplné absorpci.

Distribuce

TMZ vykazuje nízkou vazebnou afinitu k proteinům (10 % až 20 %) proto se neočekává, že by interagoval s látkami s vysokou vazebnou afinitou k proteinům. PET studie u lidí a preklinické údaje ukazují, že TMZ rychle prostupuje hematoencefalickou bariérou a je přítomný v mozkomíšním moku. Průnik do mozkomíšního moku (CSF) byl potvrzen u jednoho pacienta; expozice CSF na základě AUC TMZ byla přibližně 30 % plazmatické expozice, což odpovídá údajům u zvířat.

Eliminace

Plazmatický poločas ($t_{1/2}$) je přibližně 1,8 hodin. Hlavní cesta eliminace 14C je ledvinami. Po perorálním podání se objevuje přibližně 5 až 10 % dávky v nezměněné podobě v moči v průběhu 24 hodin a zbytek se vylučuje ve formě temozolomidové kyseliny, 5-aminoimidazol-4-karboxamidu (AIC) nebo neidentifikovaných polárních metabolitů. Plazmatické koncentrace vzrůstají v závislosti na velikosti dávky. Plazmatická clearance, distribuční objem a poločas jsou na velikosti dávky nezávislé.

Zvláštní skupiny pacientů

V analýze populační farmakokinetiky TMZ bylo zjištěno, že plazmatická clearance TMZ nezávisí na věku, renální funkci nebo kouření. V oddělené farmakokinetické studii byly plazmatické farmakokinetické profily u pacientů s mírnou až střední jaterní dysfunkcí stejné jako profily u pacientů s normální funkcí jater. U dětských pacientů byla AUC větší než u dospělých; nicméně maximální tolerovaná dávka (MTD) činila 1 000 mg/m² na jeden cyklus jak u dětí, tak u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U potkanů a psů byly prováděny studie toxicity s jednotlivým cyklem (5 dnů podávání léku, 23 dnů bez léčby) 3 a 6 cyklů léčby. Primární cíle toxických účinků tvořila kostní dřeň, lymforetikulární systém, testes, gastrointestinální ústrojí a při vyšších dávkách, které byly pro 60 % – 100 % testovaných potkanů a psů letální, docházelo k degeneraci retiny. Většina toxických účinků byla reverzibilní, s výjimkou nežádoucích účinků na mužský reprodukční systém a degeneraci retiny. Nicméně vzhledem k tomu, že dávky podmiňující retinální degeneraci se pohybovaly v rozmezí dávek letálních, a v klinických studiích nebyl žádný srovnatelný účinek pozorován, nepřikládá se tomuto nálezu klinická významnost.

TMZ je embryotoxická, teratogenní a genotoxická alkylační látka. TMZ má toxické účinky větší u potkanů a psů než u člověka, a klinická dávka se blíží minimální letální dávce u potkanů a psů. Za citlivé ukazatele toxicity se považují poklesy počtu leukocytů a trombocytů v závislosti na velikosti dávky. Ve studii u potkanů, v níž bylo aplikováno šest cyklů terapie, bylo zjištěno několik druhů novotvarů, včetně karcinomu mléčné žlázy, kožního keratoakanthomu a adenomu bazálních buněk, zatímco ve studiích u psů žádné nádorové ani prenádorové změny pozorovány nebyly. Zdá se, že potkani jsou vůči onkogenním účinkům

TMZ mimořádně citliví, neboť první tumory se u nich objevují již po třech měsících od zahájení podávání přípravku. Jde o dobu krátkou dokonce i pro alkylační látky. Výsledky aberačních testů s chromosomy Ames/salmonella a lymfocytů z lidské periferní krve prokázaly pozitivní mutagenní reakci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

laktóza,
koloidní bezvodý oxid křemičitý,
sodná sůl karboxymethylškrobu typu A,
kyselina vinná,
kyselina stearová.

Obal tobolky, velikost 0:

Temozolomide Glenmark 20 mg:
želatina,
oxid titaničitý (E 171),
červený oxid železitý (E 172),
žlutý oxid železitý (E 172).

Temozolomide Glenmark 100 mg:

želatina,
oxid titaničitý (E 171),
červený oxid železitý (E 172),
indigokarmín (E 132).

Temozolomide Glenmark 140 mg:

želatina,
oxid titaničitý (E 171),
indigokarmín (E 132).

Temozolomide Glenmark 180 mg:

želatina,
oxid titaničitý (E 171),
červený oxid železitý (E 172),
černý oxid železitý (E 172),
žlutý oxid železitý (E 172).

Temozolomide Glenmark 250 mg:

želatina,
oxid titaničitý (E 171).

Potisk:
černý inkoust:
šelak,
makrogol,
roztok amoniaku,
hydroxid draselný,
černý oxid železitý (E 172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Sáčky: Temozolomide Glenmark 20mg, 100mg, 140mg, 180 mg a 250mg: 2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Balení sáček
Temozolomide Glenmark 20 mg:
Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Temozolomide Glenmark 100 mg, Temozolomide Glenmark 140 mg, Temozolomide
Glenmark 180 mg, Temozolomide Glenmark 250 mg:
Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení sáček
Sáčky se skládají z papíru na lineárním LDPE (vnější vrstva), hliníku a kopolymeru ethylen-
kyselina akrylová (vnitřní vrstva).

Jeden sáček obsahuje 1 tvrdou tobolku a je dodáván v krabičce.

Krabička obsahuje 5 nebo 20 tvrdých tobolek, jednotlivě zatavených v sáčcích.
Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tobolky nemají být otevřeny. Pokud dojde k poškození celistvosti tobolky, zabraňte kontaktu
práškového obsahu s kůží a sliznicemi. Pokud přijde Temozolomide do styku s kůží nebo
sliznicí, je třeba neprodleně a řádně ho smýt mýdlem a vodou.

Pacientům má být doporučeno uchovávat tobolky mimo dohled a dosah dětí, nejlépe
v uzamčené skříni. Náhodné požití může být pro děti fatální.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními
požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLA

Temozolomide Glenmark 20 mg tvrdé tobolky: 44/197/13-C

Temozolomide Glenmark 100 mg tvrdé tobolky: 44/198/13-C

Temozolomide Glenmark 140 mg tvrdé tobolky: 44/199/13-C

Temozolomide Glenmark 180 mg tvrdé tobolky: 44/200/13-C

Temozolomide Glenmark 250 mg tvrdé tobolky: 44/201/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 5.2013

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 10. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 2. 2022