

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

TEMODAL 250 mg в твърди капсули

2. Качествен и количествен състав

Всяка капсула Temodal съдържа 250 mg temozolomide.

За помощните вещества Вж 6.1.

3. Лекарствена форма

Твърда капсула, бяла, непрозрачна, щампована със специфично цветно, щамповашо мастило, което е уникално за всяка дозова концентрация. Temodal капсули от 250 mg са надписани със **черно** мастило.

4. Клинични данни

4.1 Показания

Temodal капсули са индицирани за лечение на пациенти с:

- новодиагностициран мултиформен глиобластом едновременно с лъчетерапията с последваща поддържаща монокимиотерапия.
- малигнен глиом като мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом, рецидивирали или прогресирали след стандартна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Temodal трябва да се приема само по предписание на лекари с опит в лечението на мозъчни тумори.

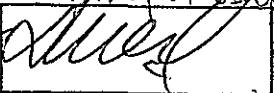
Дозировка

Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом

Temodal се назначава в комбинация с фокална лъчетерапия /едновременна фаза/ с последващи до 6 цикъла монотерапия с Temodal.

Едновременна фаза

Temodal се назначава орално в доза от 75 mg/m² дневно за 42 дни едновременно с лъчетерапията (60 Gy разпределени в 30 фракции). Тази доза не подлежи на редукция, но нуждата за отлагане или прекъсване на temozolomide се преценява всяка седмица, в зависимост от критериите за хематологична и нехематологична токсичност. Дозата на Temodal може да бъде продължена през периода от 42 дни на едновременно лечение (но не повече от 49 дни), ако всички от следните условия са спазени: абсолютен неутрофилен брой $\geq 1.5 \times 10^9/l$, тромбоцитен брой $\geq 100 \times 10^9/l$, нехематологична токсичност \leq степен 1 (освен за алоpecia, гадене и повръщане)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12124/09.05.06	
687/13.12.05	



според общите критерии за токсичност (СТС). По време на лечението, пълната кръвна картина трябва да се изследва веднъж седмично. Лечението с Temodal трябва да се отложи или прекрати през едновременната фаза, според отбелязаните в таблица 1 критерии за хематологична и нехематологична токсичност:

Таблица 1 Отлагане или прекратяване на temozolomide терапия при лъчетерапията

Токсичност	TMZ прекъсване	TMZ прекратяване
Брой на неутрофили	$\geq 0,5$ и $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Брой на тромбоцити	≥ 10 и $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
СТС нехематологична токсичност (освен за алоpecia, гадене и повръщане)	СТС Степен 2	СТС Степен 3 или 4

Лечение в едновременната фаза с TMZ може да се продължи при следните условия:

Брой на неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$; Брой на тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$; СТС нехематологична токсичност \leq Степен 1 (освен за алоpecia, гадене и повръщане)

TMZ = temozolomide; СТС = критерии на токсичност

Фаза на монотерапия

Четири седмици след завършване на едновременната фаза с Temodal и лъчетерапия, Temodal се назначава за до 6 цикъла монотерапия. Дозата на цикъл 1 е 150 mg/m^2 веднъж дневно за 5 дни, последвани от 23 дни без терапия. При цикъл 2, дозата се повишава до 200 mg/m^2 , ако критериите за нехематологична токсичност за цикъл 1 са степен ≤ 2 (освен за алоpecia, гадене и повръщане), абсолютен неутрофилен брой $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и брой тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$. Ако дозата не се повиши при цикъл 2, то това не трябва да се направи при следващите цикли. Веднъж повишена, дозата остава 200 mg/m^2 дневно за 5 дни за всеки следващ цикъл, освен ако не се регистрира токсичност. Редукция на дозата и прекратяване на лечението по време на фазата на монотерапия, трябва да бъдат приложени според таблици 2 и 3.

По време на лечението, пълна кръвна картина трябва да бъде изследвана на 22-ри ден (21 дни след първата доза Temodal). Дозата на Temodal трябва да бъде редуцирана или прекратена според таблица 3.

Таблица 2 Дозирание на Temodal при монотерапия

Ниво на дозирание	Доза($\text{mg/m}^2/\text{ден}$)	Забележка
-1	100	Намаляване за предшестваща токсичност
0	150	Доза през цикъл 1
1	200	Доза през цикли 2 и 6 при отсъствие на токсичност

Таблица 3 намаляване или прекратяване на дозата на Temodal при монотерапия



Токсичност	Намаляване TMZ до 1 ниво на дозиране	прекръстване TMZ
Брой на неутрофили	$<1,0 \times 10^9/l$	Вж. бележка b
Брой на тромбоцити	$<50 \times 10^9/l$	Вж. бележка b
СТС нехематологична (освен за алопеция, гадене и повръщане)	СТС Степен 3	СТС Степен 4b

a: TMZ нива на дозиране са представени в табл.2

b: TMZ да се прекрати ако:

- нива на дозиране $<1(100\text{mg}/\text{m}^2)$ резултатите са с неприемлива токсичност
- Степен 3 нехематологична токсичност (освен за алопеция, гадене и повръщане) се повтаря след намаляване на дозата

TMZ = temozolomide; СТС = критерии на токсичност

Рецидивирал или прогресирал малигнен глиом:

Възрастни пациенти над 18 години:

При пациенти нелекувани преди това с химиотерапия, Temodal се прилага перорално в доза от $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ веднъж дневно за 5 дни. Цикълът се състои от 28 дни, последвани от 23 дни прекъсване на терапията. При пациенти, лекувани преди това с химиотерапия, началната доза е $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ веднъж дневно, като при втория цикъл се увеличава на $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно за 5 дни, ако няма промени в кръвния тест. (виж т. 4.4)

Деца:

При пациенти на възраст 3 год. и повече, Temodal се прилага перорално в доза $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ веднъж дневно за 5 дни. Цикълът се състои от 28 дни, последвани от 23 дни прекъсване на терапията. Децата, лекувани преди това с химиотерапия трябва да получат преди това начална доза от $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ веднъж дневно за 5 дни, с повишаване до $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ веднъж дневно за 5 дни при следващия цикъл, ако няма хематологична токсичност.

Употреба при пациенти с чернодробна или бъбречна дисфункция:

Фармакокинетиката на temozolomide е съпоставима при пациенти с нормална чернодробна функция и при такива с лека или умерена чернодробна дисфункция. Няма достъпни данни за приложение на Temodal при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (Степен III по Child) или с бъбречна дисфункция. На базата на фармакинетичните свойства на temozolomide се предполага, че не е необходимо намаляване на дозата при пациенти с тежка чернодробна или бъбречна дисфункция. Трябва обаче да се внимава при даване на Temodal на такива пациенти.

Употреба при възрастни пациенти:

Според данните от фармакокинетичния анализ, клирънсът на temozolomide не се повлиява от възрастта. Въпреки това, трябва да се обърне особено внимание, когато



Temodal се прилага при по-възрастни пациенти (вж. 4.4 Специални противопоказания и предупреждения за употреба).

Начин на приложение

Temodal трябва да се прилага на гладно.

Temodal капсули трябва да се поглъщат цели с чаша вода и не трябва да се отварят или дъвчат. Предписаната доза трябва да се прилага с използване на колкото е възможно по-малко капсули.

Преди или след приложението на Temodal, може да се приложи антиеметична терапия. Ако настъпи повръщане след прилагане на дозата, същия ден не трябва да се прилага втора доза.

4.3 Противопоказания

Temodal е противопоказан при пациенти, които са имали анамнеза за свръхчувствителност към неговите съставки или към дакарбазин (DTIC).

Temodal е противопоказан при пациенти с тежка миелосупресия (Вж 4.4).

Temodal е противопоказан при бременни жени или кърмачки (Вж 4.6.).

4.4 Специални противопоказания и предупреждения за употреба

Пациенти, които са получавали едновременно Temodal и лъчетерапия в пилотно проучване за пролонгиран 42 дни период на лечение, са показали частичен риск за развитието на Пневмоцистис каринии пневмония. Оттук следва, че е необходима профилактика за Пневмоцистис каринии пневмония за всички пациенти, получаващи едновременно Temodal и лъчетерапия в режим от 42 дни (максимум 49 дни) независимо от лимфоцитния брой. Ако възникне лимфопения, пациентите трябва да продължат профилактиката до регресия на лимфопенията до степен ≤ 1 .

Антиеметична терапия:

Гадене и повръщане много често са свързани с Temodal, като следните правила са установени:

Пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом:

- антиеметична профилактика се препоръчва преди началната доза Temodal при едновременно приемане с лъчетерапия.
- антиеметична профилактика е строго препоръчителна по време на фазата на монотерапия.

Пациенти с рецидивирал или прогресирал малигнен глиом:

Пациентите, които са имали тежко (Степен 3 или 4) повръщане при предишните лечебни цикли, може да се нуждаят от антиеметична терапия.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза, поради което пациенти с редки херeditарни заболявания на галактозен интолеранс, Lapp лактазна недостатъчност и глюкозо-лактозна малабсорбция не трябва да приемат този медикамент.

Лабораторни параметри:

Преди прилагане, трябва да се покрият следните лабораторни критерии: АБН $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и брой на тромбоцитите $\geq 100 \times 10^9/l$. Пълна кръвна картина трябва да се изследва на ден 22 (21 дни след първата доза) или до 48 ч. от този ден и всяка



седмица, докато АБН е над $1,5 \times 10^9/l$ и броят на тромбоцитите надхвърля $100 \times 10^9/l$. Ако АБН спадне до $<1,0 \times 10^9/l$ или броят на тромбоцитите е $<50 \times 10^9/l$ по време на който и да е от циклите, следващият цикъл трябва да бъде намален с едно дозово ниво. Дозовите нива включват 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 и 200 mg/m^2 . Най-ниската препоръчвана дозировка е 100 mg/m^2 .

Приложение при деца:

Няма клиничен опит с употребата на Temodal при деца на възраст под 3 години. Опитът с по-големи деца е много ограничен.

Пациентите в напреднала възраст (>70 годишна възраст) изглежда, че са с повишен риск от неутропения и тромбоцитопения в сравнение с по-младите пациенти. Следователно трябва да се вземат специални мерки, ако Temodal се прилага при пациенти в напреднала възраст.

Мъже:

Temozolomide може да има генотоксични ефекти. Следователно мъжете, лекувани с temozolomide се съветват да не стават бащи поне 6 мес. след лечението и да потърсят съвет за конзервация на семенна течност преди лечението, поради възможността за невъзвратим инфертилитет от терапията с temozolomide.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Приложението на Temodal с ранитидин не води до промяна на степента на абсорбция на temozolomide или метаболизирането до монометил триазеноимидазол карбоксиамид (МТИС).

Приложението на Temodal с храна води до 33% намаление на C_{max} и 9% намаление на АUC. Тъй като не може да се изключи, че промяната на C_{max} е клинично значима, Temodal трябва да се приема без храна.

На базата на популационния анализ на фармакокинетиката, наблюдавана в проучванията от фаза II, съвместното приложение на дексаметазон, прохлорперазин, фенитоин, карбамазепин, онданстерон, H_2 -рецепторни антагонисти или фенобарбитал не променят клирънса на temozolomide. Успоредното приложение на валпроева киселина е свързано с малко, но статистически значимо намаление на клирънса на temozolomide.

Не са провеждани проучвания за определяне на ефекта на temozolomide върху метаболизма или елиминирането на други лекарствени продукти. Тъй като temozolomide не е свързан с чернодробния метаболизъм и показва слабо свързване с белтъците, не се очаква да повлияе фармакокинетиката на други медикаменти. Употребата на Temodal в комбинация с други миелосупресивни агенти може да увеличи вероятността от миелосупресия.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Няма проучвания върху бременни жени. При предклиничните проучвания върху плъхове и зайци, приложението на 150 mg/m^2 показва тератогенност и/или токсичност за фетуса. Следователно Temodal не трябва да се използва при бременни жени. Ако трябва да се реши използването по време на



бременност, трябва да бъде преценен риска за плода. Жени в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване докато приемат Temodal.

Кърмене: Не е известно дали temozolomide се екскретира в кърмата. Следователно Temodal не трябва да се използва при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа машини

Способността за шофиране и работа с машини може да бъде намалена при пациенти, лекувани с Temodal поради отпадналост и сънливост.

4.8 Нежелани ефекти

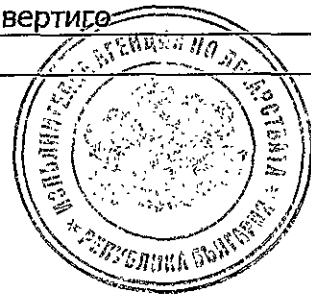
Новодиагностициран мултиформен глиобластом

Таблица 4 представя нежелани реакции при пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом по време на едновременна и монотерапия

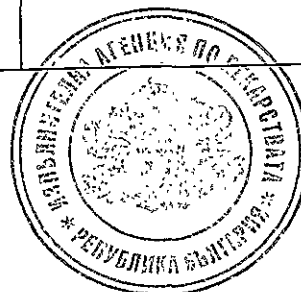
Таблица 4: Temodal (TMZ) и лъчетерапия: Неочаквани нежелани реакции по време на едновременно лечение и монотерапия Много често (>1/10); често (>1/100, <1/10); рядко (>1/1000, <1/100) CIOMS III		
Телесна система	TMZ + едновременна лъчетерапия n=288	TMZ монотерапия n=224
Инфекции и инконтаминации Често: Рядко:	Орална кандидоза, херпес симплекс, инфекция, фарингит, ранева инфекция	Орална кандидоза, инфекция Херпес симплекс, херпес зостер, грипopodobни симптоми
Кръв и лимфна система Често: Рядко:	Левкопения, лимфопения, нетропения, тромбоцитопения Анемия, фебрилна нетропения	Анемия, фебрилна нетропения, левкопения, тромбоцитопения Лимфопения, петехии
Ендокринна система Рядко:	Къшингоид	Къшингоид
Метаболизъм и хранителни разстройства Много често: Често:	Анорексия Хипергликемия, отслабване	Анорексия Отслабване



Рядко:	Хипокалиемия, повишение на алкалната фосфатаза, напълняване	Хипергликемия, напълняване
Психически разстройства Често:	Тревожност, емоционална лабилност, безсъние	Тревожност, депресия, емоционална лабилност, безсъние
Рядко:	Ажитиране, апатия, поведенческо разстройство, депресия, халюцинации	Халюцинации, амнезия
Нервна система Много често: Често:	Главоболие Замаяност, афазия, нарушено равновесие, нарушена концентрация, объркване, намалено внимание, конвулсии, нарушена памет, невропатия, парестезия, сънливост, говорно разстройство, тремор	Главоболие, конвулсии Замаяност, афазия, нарушено равновесие, нарушена концентрация, объркване, дисфазия, хемипареца, нарушение на паметта, неврологични разстройства, невропатия, периферна невропатия, парестезия, сънливост, говорно разстройство, тремор
Рядко:	Атаксия, когнитивно нарушение, дисфазия, екстрапирамидално разстройство, абнормна походка, хемипареца, хиперестезия, хипоестезия, неврологично разстройство, периферна невропатия, епилептичен статус	Атаксия, абнормна координация, абнормна походка, хемиплегия, нарушена сетивност
Очни разстройства Често:	Замъглено виждане	Замъглено виждане, диплопия, дефект на визуалния периметър
Рядко:	Очна болка, хемиянопия, нарушен визус, намалена острота на виждане, дефект на визуалния периметър	Очна болка, сухи очи, намалена острота на виждане
Ушни и лабиринтни разстройства Често:	Нарушен слух	Нарушен слух, шум в ушите
Рядко:	Ушна болка, хиперестезия, шум в ушите, среден отит	Глухота, ушна болка, вертиго
Кардиологични		



разстройства Рядко:	Палпитации	
Васкуларни разстройства Често: Рядко:	Едема, подбедрена едема, кръвоизлив Хипертензия, мозъчен кръвоизлив	Подбедрена едема, хеморагия, дълбока венозна тромбоза, Едема, периферна едема, белодробна емболия
Дихателни, гръдни и медиастинални разстройства Често: Рядко:	Кашлица, диспнея Пневмония, инфекция на горните дихателни пътища, назална конгестия	Кашлица, диспнея Пневмония, синусит, инфекция на горните дихателни пътища, бронхит
Гастроинтестинални разстройства Много често: Често: Рядко:	Констипация, гадене, повръщане Коремна болка, диария, диспепсия, дисфагия, стоматит	Констипация, гадене, повръщане Диария, диспепсия, дисфагия, сухота в устата, стоматит Подуване на корема, фекална инконтиненция, гастроинтестинални разстройство, гастроентерит, хемороиди
Кожа и кожни придатъци Много често: Често: Рядко:	Алопеция, обрив Дерматит, суха кожа, еритема, пруритус Фоточувствителност, абнормна пигментация, лющене на кожата	Алопеция, обрив Суха кожа, пруритус Еритема, абнормна пигментация, изпотяване
Мускулно-скелетни разстройства Често: Рядко:	Артралгия, мускулна слабост Болки в гърба, скелетно-мускулна болка, миалгия, миопатия	Артралгия, скелетно-мускулна болка, миалгия мускулна слабост Болки в гърба, миопатия
Бъбречни и уринарни разстройства		



Често:	Често нощно уриниране, незадържане на урина	Незадържане на урина
Рядко:		Дизурия
Репродуктивна система и мамарни разстройства		
Рядко:	Импотентност	Аменорея, болки в Гърдите, менорагия, вагинални кръвоизливи, вагинит
Общи разстройства		
Много често:	Умора	Умора
Често:	Треска, болка, алергична реакция, радиационно увреждане, едема на лицето, вкусови разстройства	Треска, болка, алергична реакция, радиационно увреждане, вкусови разстройства
Рядко:	Флаш, горещи вълни, нарушена кондиция, тръпки, оцветяване на езика, парозмия, жажда	Астения, нарушена кондиция, болка, тръпки, зъбни нарушения, едема на лицето, вкусови разстройства
Лабораторни показатели		
Често:	Повишен ALAT	Повишен ALAT
Рядко:	Нарастване на gamma GT, повишени чернодробни ензими, повишен AST	

Лабораторни резултати: Беше наблюдавана миелосупресия (неутропения и тромбоцитопения), която е известен дозо-ограничаващ токсичен фактор за повечето цитотоксични агенти, включително и Temodal. Когато лабораторните отклонения и нежелани лекарствени реакции бяха комбинирани при едновременната фаза и монотерапията, при 8 % от пациентите бяха наблюдавани степени 3 и 4 неутрофилни абнормности, включително неутропенични изяви. При 14% от пациентите, получаващи Temodal, бяха наблюдавани степени 3 и 4 тромбоцитни абнормности, включително тромбоцитопенични изяви.

Рецидивирал или прогресирал малигнен глиом

Най-често срещаните, свързани с лечението нежелани ефекти, при клиничните изпитвания бяха гастроинтестиналните разстройства, в частност гадене (43%) и повръщане (36%). Тези ефекти бяха обикновено степени 1 или 2 (0 до 5 епизода на повръщане за 24 часа) и бяха или самоограничени или контролирани от стандартната антиеметична терапия. Честотата на тежко гадене и повръщане беше 4%.

Таблица 5 Нежелани ефекти, докладвани по време на клинични проучвания за рецидивирал или прогресирал малигнен глиом



Таблица 5: Нежелани реакции: рецидивирал или прогресирал малигнен глиом Много често (>1/10); често (>1/100, <1/10); не често (>1/1000, <1/100) рядко (>1/10000, <1/1000); много рядко (<1/10000) CIOMS III	
Инфекции и инконтаминации Рядко:	Опортюнистични инфекции, включващи пневмоцистис каринии пневмония
Кръв и лимфна система Много често: Не често:	Тромбоцитопения, неутропения или лимфопения (степен 3-4) Панцитопения, левкопения, анемия (степен 3-4)
Метаболизъм и хранителни разстройства Много често: Често:	Анорексия Отслабване
Нервна система Много често: Често:	Главоболие Сънливост, замаяност, парестезия
Дихателни, гръдни и медиастинални разстройства Често:	Диспнея
Гастроинтестинални разстройства Много често: Често:	Гадене, повръщане, констипация Диария, абдоминална болка, диспепсия
Кожа и кожни придатъци Често: Много рядко:	Обрив, алоpecia, пруритус Уртикария, екзантем, еритродермия, мултиформен еритем
Общи разстройства Много често: Често: Много рядко:	Умора Треска, астения, болка, тръпки, неразположение, вкусово разстройство Алергична реакция, вкл. анафилаксия и ангиоедем

Лабораторни резултати: Степени 3 и 4 тромбоцитопения и неутропения се наблюдаваха респективно в 19% и 17% от пациентите, лекувани за малигнен глиом. Това доведе до хоспитализация и/или прекратяване на Temodal респективно при 8% и 4%. Миелосупресията бе предвидима (обикновено през първите няколко цикъла, най-вече между ден 21 и ден 28), като възстановяването бе бързо, обикновено за 1-2 седмици. Нямаше данни за кумулативна миелотоксичност. Наличието на тромбоцитопения може да повиши риска от кървене и наличието на неутропения или левкопения може да повиши риска от инфекция.

Антинеопластичните агенти и особено алкилиращите, се асоциират с потенциален риск от миелодиспластичен синдром и вторични малигнени заболявания, включително левкемия. Много редки случаи на миелодиспластичен синдром и



вторични малигнени заболявания, включително миелоидна левкемия, бяха докладвани при пациенти лекувани с режими, които са включвали Temodal.

4.9 Предозиране

Дози от 500, 750, 1 000 и 1 250 mg/m² (обща доза за цикъл над 5 дни) бяха оценени клинично при пациенти. Дозоограничаващата токсичност беше хематологична и беше докладвана при всяка доза, но е вероятно да бъде по-тежка при по-високите дози. Предозиране от 10 000 mg (обща доза за единичен цикъл, над 5 дни) беше предприето при един пациент и бяха докладвани като странични ефекти панцитопения, пирексия, мултиорганна недостатъчност и смърт. Докладвани са пациенти, които бяха приели препоръчаната доза за повече от 5 дни (до 64 дни) със нежелани лекарствени реакции, включващи костномозъчна супресия, с или без инфекция, в някои случаи тежка и продължителна, и водеща до смърт. При случай на предозиране, е необходим хематологичен контрол. Ако са необходими, се предприемат допълнителни здравни грижи.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеоплазмени средства: други алкилиращи агенти, АТС код L01A X03

Temozolomide е триазен, който претърпява бърза химична конверсия при физиологично рН до активния метаболит монометил триазеноимидазол карбоксамид (MTIC). Цитотоксичността на MTIC се счита, че се дължи предимно на алкилирането на O⁶-то място на гуанина с допълнително алкилиране настъпващо на N⁷-мо място. Цитотоксичните лезии, които се развиват по-късно се считат, че включват аберантно възстановяване на метиловия остатък.

Новодиагностициран мултиформен глиобластом

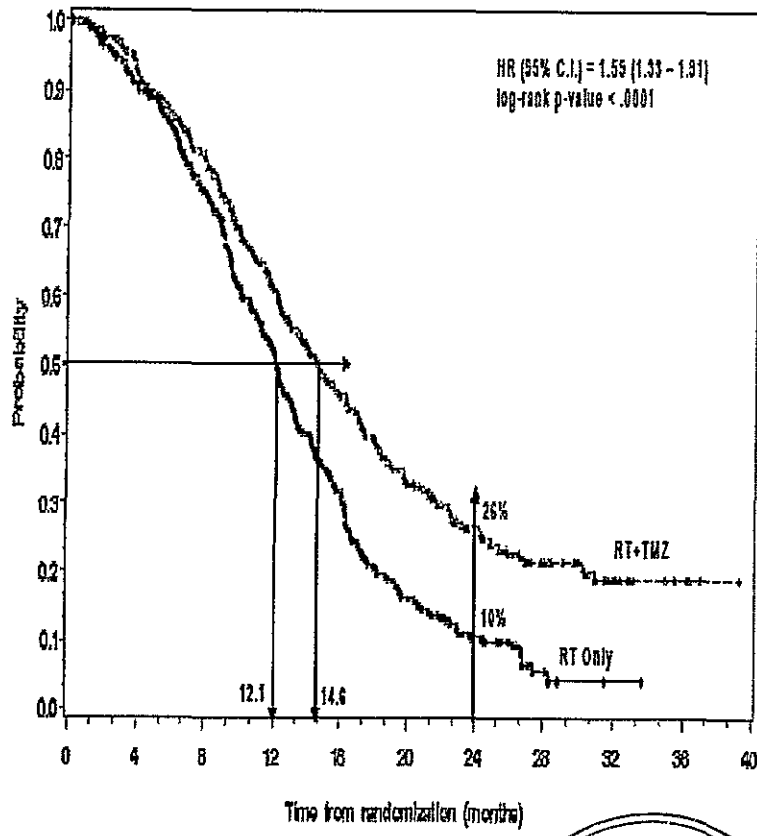
573 пациента бяха рандомизирани да получават или temozolomide + лъчетерапия (n=287) или само лъчетерапия (n=286). Пациентите с temozolomide + лъчетерапия получаваха едновременно temozolomide (75 mg/m²) веднъж дневно от първия до последния ден на лъчетерапията за 42 дни (максимум до 49 дни). Това беше последвано от монотерапия с temozolomide (150 – 200 mg/m²) 1 до 5 ден на всеки 28 дневен цикъл до 6 цикъла, започвайки 4 седмици след края на лъчетерапията. Пациентите в контролната група получаваха само лъчетерапия. Профилактика за Пневмоцистис каринии пневмония беше проведена при комбинираната терапия с temozolomide и лъчетерапия.

Temozolomide беше назначен като салвидж терапия във фаза на наблюдение при 161 пациента от 282 (57%) в групата на самостоятелна лъчетерапия и 62 пациента от 277 (22%) в групата с комбинация на temozolomide и лъчетерапия.

HR на общата преживяемост беше 1.59 (95% CI за HR=1.33-1.91) с логаритмична степен $p < 0.0001$ в полза на групата с temozolomide. Оценената вероятност за преживяемост 2 години и повече (26% срещу 10%) е по-висока за групата с temozolomide и лъчетерапия. Прибавянето на temozolomide към лъчетерапията, последвано от монотерапия с temozolomide в лечението на новодиагностициран мултиформен глиобластом демонстрира статистически значимо подобрена обща преживяемост, в сравнение със самостоятелна лъчетерапия. (фигура 1)



ITT Population: Overall Survival



Фигура 1 Каплан-Майер крива за обща преживяемост (ITT популация)

Резултатите от изпитването не бяха еднородни в подгрупата на пациенти с лош статус (PS=2, n=70), където общата преживяемост и времето до прогресия бяха подобни в двете групи. Обаче, в тази група от пациенти не се установи неприемлив риск.

Рецидивирал или прогресирал малигнен глиом

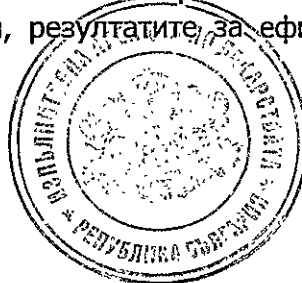
Данните за клиничната ефикасност при пациенти с мултиформен глиобластом (функционален статус по Karnofsky (KPS) ≥ 70), прогресиращ или рецидивирал след операция или лъчетерапия се основават на две клинични проучвания. Едното беше несъпоставящо проучване върху 138 пациенти (29% бяха получавали преди това химиотерапия), а другото беше рандомизирано референтно контролирано проучване на temozolomide и прокарбазин при общо 225 пациенти (67% лекувани преди това с химиотерапия на базата на нитрозурей). И при двете проучвания първоначалната отправна точка беше преживяемост без прогресиране (PFS), определено чрез ЯМР или неврологично влошаване. При несравнителното проучване PFS за 6 мес. имаха 19%, средната преживяемост без прогресиране беше 2,1 мес. и средната обща преживяемост беше 5,4 мес. Обективното повлияване на основание на ЯМР беше 8%.

При рандомизираното проучване: 6-месечната PFS беше значително по-голяма при temozolomide, от колкото при прокарбазина (съответно 21% срещу 8%, χ^2 -square $p=0.008$) със средна PFS съответно 2,89 и 1,88 месеца (логаритмична степен $p=0,0063$). Средната преживяемост беше 7,34 и 5,66 мес. съответно за temozolomide и за прокарбазина (логаритмична степен $p=0,33$). На шестия месец процентът на преживелите пациенти беше значително по-висок при групата с temozolomide (60%) в сравнение с прокарбазина (44%) (χ^2 -square $p=0,019$). При пациентите с предшестваща химиотерапия беше отчетено благоприятно повлияване при тези с KPS от 80 или повече.

Данните за времето до влошаване на неврологичния статус бяха в полза на temozolomide в сравнение с прокарбазина, както и данните за времето до влошаване на функционалния статус (KPS оставащ над 60 или намаляване с поне 30 точки). Средния срок на прогресиране до тези крайни точки варираше от 0,7 до 2,1 мес. повече при temozolomide в сравнение с прокарбазина (логаритмична степен $p=<0,01$ до 0,03).

Анапластична астроцитома

Според многоцентрово клинично проучване II фаза, оценяващо безопасността и ефикасността на оралното приложение на temozolomide, при лечението на пациенти с анапластична астроцитома след първи рецидив, 6-месечната средна преживяемост беше 46%. Средната преживяемост без прогресиране беше 5,4 месеца. Общата средна преживяемост беше 14,6 месеца. Според обзорното проучване, честотата на поддаващите се на лечение е 35% (13CR и 43PR) от подложените на лечение. Болестта беше установена при 43 пациента. Шест месечната преживяемост, без проява на симптоми, за подложената на лечение група, беше 44% със средна преживяемост 4,6 месеца, което е сравнимо с резултатите от преживяемост без прогресиране. За избраната хистологична популация, резултатите за ефикасност



бяха подобни. Постигнатото обективно радиологично повлияване или поддържащия статус без развитие, беше пряко свързан със запазено или подобро качество на живота.

5.2 Фармакокинетични свойства

РЕТ-проучванията при хора и предклиничните данни предполагат, че temozolomide преминава бързо кръвно-ликворната бариера и се установява в цереброспиналната течност (ЦСТ). Наличие в ЦСТ беше установено при един пациент; нивата на temozolomide в ЦСТ на основание на AUC бяха приблизително 30% от плазмените, което се припокрива с данните от експериментите с животни. След перорално приложение при възрастни пациенти temozolomide се абсорбира бързо, като достига пикови концентрации на 20-та минута след приложението (средно между 0,5 и 1,5 ч.). Плазменият му полуживот е приблизително 1,8 ч. Плазмените концентрации се повишават в зависимост от дозата. Плазменият клирънс, обемът на разпределение и полуживотът са зависими от дозата. Temozolomide показва слабо свързване с белтъците (10% до 20%) и поради това не се очаква да взаимодейства със силно свързващите се с протеините вещества. След перорално приложение на temozolomide маркиран с C^{14} средната фекална екскреция на C^{14} през следващите 7 дни след приложението е 0,8%, което показва пълна абсорбция. Главният път на елиминиране е бъбречният. След перорално приложение приблизително 5% до 10% от дозата се излъчва непроменена през урината за 24 ч., а останалото се излъчва като temozolomide киселина, 5-аминоимидазол-4-карбоксамид (AIC) или неидентифицирани полюсни метаболити.

Анализът на популационно-основаната фармакокинетика на temozolomide показва, че плазменият клирънс на temozolomide е независим от възрастта, бъбречната функция и тютюнопушенето. В едно отделно фармакокинетично проучване плазмените фармакокинетични профили на пациентите с лека до умерена хепатална чернодробна дисфункция, бяха подобни на тези, наблюдавани при пациенти с нормална хепатална дисфункция.

Temozolomide спонтанно се хидролизира при физиологично рН първоначално до активния метаболит 3-метил-(триазен-1-yl)имидазол-4-карбоксамид (МТIC). МТIC спонтанно се хидролизира до 5-амино-имидазол-4-карбоксамид (AIC) – известен посредник в биосинтеза на пурины и нуклеинови киселини – и до метилхидразин, който се смята за активен алкилиращ агент. Цитотоксичността на МТIC се смята, че предимно се дължи на алкилирането на ДНК главно в O^6 и N^7 позициите на гуанина. Свързано с AUC на temozolomide, метаболизирането до МТIC и AIC е ~ 2.4% и 23% съответно. In vivo $t_{1/2}$ на МТIC беше подобна на това на temozolomide – 1.8 часа.

Децата имаха по-висока AUC от възрастните; максималната поносима доза (MTD) от 1 000 mg/m² за цикъл обаче беше еднаква при децата и при възрастните.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бяха проведени едноциклови (с 5-дневен прием, 23 дни без лечение), три и шестциклови проучвания на токсичността при плъхове и кучета. Предимствените прицелни органи на токсичността бяха костният мозък, лимфоретикуларната система, тестисите, гастроинтестиналният тракт и при по-високите дози, които бяха летални за 60% до 100% от изследваните плъхове и кучета настъпи дегенерация на



ретината. Повечето случаи на токсичност показаха обратимост, освен нежеланите ефекти върху мъжката репродуктивна система и дегенерацията на ретината. Тъй като обаче дозите, причинили дегенерация на ретината бяха в диапазона на леталните дози и при клиничните проучвания не беше наблюдаван подобен ефект, тази находка не се счита, че е от клинично значение.

Темозоломид е ембриотоксичен, тератогенен и генотоксичен алкилиращ агент. Темозоломид е по-токсичен за плъховете и кучетата, отколкото за хората и клиничните дози се приближават до минималните летални дози за кучета и плъхове. Свързаните с дозата намаления на левкоцитите и тромбоцитите изглеждат чувствителен показател за токсичност. Различни неоплазми, включително карцином на гърдата, кератокантом на кожата и базалноклетъчен аденом бяха наблюдавани при шест-цикловото проучване при плъхове, докато при кучетата не бяха установени тумори или преканцерозни промени. Изглежда, че плъховете са особено чувствителни към онкогенните ефекти на темозоломид, като първите тумори се появяваха на 3-я мес. от началото на приложението. Този латентен период е много къс дори за алкилиращ агент.

Резултатите от хромозомните аберационни тестове с Ames/салмонела и лимфоцити от човешка периферна кръв (ЛЧПК) показаха положителен мутагенен отговор.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Обезводнена лактоза, колоиден силициев анхидрид, натриев нишестен гликолат, тартарат, стеарат. Обвивката на капсулата съдържа желатин, титаниев диоксид, натриев лаурил сулфат и е напечатана с фармацевтично мастило: черният печат съдържа шеллак за фармацевтични цели (модифициран) в смес от етанол и шеллак, пропилен гликол, амониев хидроксид, калиев хидроксид, черен железен оксид (E172).

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са приложими.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Тип I кехлибарено оцветени стъклени шишенца със защитени от деца полипропиленови капачки съдържащи 5 и 20 капсули

6.6 Препоръки при употреба

Не отваряйте капсулите. Ако капсулата се увреди, избягвайте контакта на прахообразното съдържимо с кожата или лигавиците. Ако настъпи контакт, измийте засегнатото място.

Съхранявайте капсулите извън досега и погледа на деца.



7. Притежател на разрешението за употреба

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgium

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

20000672/10.11.2000 г.

9. Дата на първо разрешение за употреба на лекарствения продукт

26.01.1999 г.

10. Дата на последна редакция на текста

07.2005 г.

