

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бластомат 100 mg твърди капсули
Blastomat 100 mg hard capsules

20130028
B6/MK/1/1/2 4812G
16-10-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg темозоломид (temozolomide).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула от 100 mg съдържа 61.7 mg лактоза, безводна.
Всяка твърда капсула от 100 mg съдържа 1 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Твърди желатинови капсули с размер 0 и лилаво непрозрачно капаче/бяло непрозрачно тяло със „100“ напечатано с черно мастило върху тялото.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бластомат е показан за лечение на:

- Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, едновременно с лъчетерапия (ЛТ) и впоследствие като монотерапия.
- Деца над 3-годишна възраст, юноши и възрастни пациенти с малигнен глиом, като например мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом, рецидивирали или с белези на прогресия след стандартна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Бластомат твърди капсули трябва да се предписва само от лекари с опит в онкологичното лечение на мозъчни тумори.

Може да се приложи антиеметично лечение (вж. точка 4.4).

Дозировка

Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом

Бластомат твърди капсули се прилага в комбинация с фокална лъчетерапия (във фазата на комбинирано лечение), след което следват до 6 цикъла монотерапия с темозоломид (TMZ) (фаза на монотерапия).

Фаза на комбинирана терапия

TMZ се прилага перорално в доза 75 mg/m² дневно в продължение на 42 дни едновременно с фокална лъчетерапия (60 Gy, разделени на 30 фракции). Не се препоръчва намаляване на дозата, но преценка за отлагане или прекъсване на лечението с TMZ трябва да се прави всяка седмица според критериите за хематологична и нехематологична токсичност. Прилагането на



TMZ може да продължи през целия 42-дневен период на комбинирано лечение (до 49 дни), ако са изпълнени всички следващи по-долу условия:

- Абсолютен брой неутрофили (АНБ) $\geq 1,5 \times 10^9/l$.
- Тромбоцитен брой $\geq 100 \times 10^9/l$.
- Нехематологична токсичност според Общите критерии за токсичност (ОКТ) ≤ 1 степен (с изключение на алопеция, гадене и повръщане).

По време на лечението ежеседмично трябва да се изследва пълна кръвна картина. Прекратяване или временно прекъсване приема на TMZ по време на фазата на комбинирано лечение трябва да става въз основа на критериите за хематологична и нехематологична токсичност, изброени в Таблица 1.

Таблица 1

Временно прекъсване или прекратяване прилагането на TMZ по време на комбинирано лечение с лъчетерапия и темозоломид

Токсичност	TMZ временно прекъсване ^a	TMZ прекратяване
Абсолютен брой неутрофили	≥ 0.5 и $< 1.5 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Тромбоцитен брой	≥ 10 и $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
ОКТ нехематологична токсичност (с изключение на алопеция, гадене и повръщане)	ОКТ Степен 2	ОКТ Степен 3 или 4

а: Комбинираното лечение с TMZ може да бъде подновено, когато са изпълнени всички от изброените условия: абсолютен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$; тромбоцитен брой $\geq 100 \times 10^9/l$; нехематологична токсичност по ОКТ ≤ 1 степен (с изключение на алопеция, гадене и повръщане).

Фаза на монотерапия

Четири седмици след завършване фазата на комбинирана терапия TMZ + ЛТ, се прилагат до 6 цикъла TMZ като монотерапия. Дозата при Цикъл 1 (монотерапия) е 150 mg/m^2 еднократно дневно в продължение на 5 дни, последвани от 23 дни без лечение. В началото на Цикъл 2 дозата се повишава до 200 mg/m^2 при нехематологична токсичност по ОКТ за Цикъл 1 ≤ 2 степен (с изключение на алопеция, гадене и повръщане), абсолютен брой неутрофили (АНБ) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцитен брой $\geq 100 \times 10^9/l$. Ако дозата не се увеличи в Цикъл 2, тя не трябва да се увеличава и в следващите цикли. Веднъж повишена, дозата остава 200 mg/m^2 дневно през първите 5 дни от всеки следващ цикъл, освен ако се появят прояви на токсичност. Преценката за намаляване на дозата и прекратяване на лечението по време на монотерапията трябва да се прави според критериите, изброени в Таблица 2 и Таблица 3.

По време на лечение на ден 22 от курса (21 дни след първата доза темозоломид) трябва да се изследва пълна кръвна картина. Дозата трябва да бъде редуцирана или приложението прекратено според критериите в Таблица 3.

Таблица 2

Дозови нива на TMZ при монотерапия

Дозово ниво	TMZ доза ($\text{mg/m}^2/\text{на ден}$)	Забележки
-1	100	Намаляване поради предшестващи прояви на токсичност
0	150	Доза по време на Цикъл 1



1	200	Доза по време на Цикъл 2 до Цикъл 6 при липса на прояви на токсичност
---	-----	---

Таблица 3

Намаляване на дозата или прекратяване приема на TMZ при монотерапия

Токсичност	Намаляване на TMZ с 1 дозово ниво ^a	Прекратяване приема на темозоломид
Абсолютен брой неутрофили	$< 1.0 \times 10^9/l$	Вижте бележка под линия б
Тромбоцитен брой	$< 50 \times 10^9/l$	Вижте бележка под линия б
Нехематологична токсичност по ОКТ (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	ОКТ Степен 3	ОКТ Степен 4 ^б

а: Дозовите нива на TMZ са дадени в Таблица 2.

б: Приемът на TMZ трябва да се прекрати, ако:

- При дозово ниво -1 (100 mg/m^2) все още се наблюдава неприемливо висока токсичност.
- След намаляване на дозата все още се наблюдава неприемливо висока нехематологична токсичност от степен 3 (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

Възрастни и педиатрични пациенти над 3-годишна възраст с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом

Терапевтичният цикъл продължава 28 дни. При пациенти, които преди това не са подлагани на химиотерапия, TMZ се прилага перорално в доза 200 mg/m^2 веднъж дневно през първите 5 дни, последвано от 23 дни прекъсване на терапията (общо 28 дни). При пациенти, подлагани преди това на химиотерапия, началната доза е 150 mg/m^2 веднъж дневно, като по време на втория цикъл дозата се повишава до 200 mg/m^2 еднократно дневно в продължение на 5 дни, ако няма прояви на хематологична токсичност (вж. точка 4.4).

Специални популации

Педиатрична популация

При пациенти на възраст 3 или повече години, TMZ трябва да се прилага само при рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом. Опитът при тези деца е много ограничен (вж. точки 4.4 и 5.1). Безопасността и ефикасността на TMZ при деца на възраст под 3 години не са установени. Липсват данни.

Чернодробно или бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на TMZ е сравнима при пациенти с нормална чернодробна функция и при тези с леко или умерено чернодробно увреждане. Няма данни за приложението на TMZ при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по класификацията на Child) или с бъбречно увреждане. Въз основа на фармакокинетичните особености на темозоломид, малко вероятно е да се наложи редуция на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с някаква степен на бъбречно увреждане. Въпреки това при такива пациенти TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

Старческа възраст

Фармакокинетичният анализ на популацията пациенти от 19-78 години показва, че клирънсът на TMZ не се повлиява от възрастта. Въпреки това пациенти в старческа възраст (или по-ранна възраст) изглеждат са с повишен риск от неутропения и тромбоцитопения (вж. точка 4.4).



Начин на приложение

Бластомат твърди капсули трябва да се приемат на гладно.

Капсулите трябва да се поглъщат цели с чаша вода и не трябва да се отварят или дъвчат.

Ако след приема се наблюдава повръщане, през същия ден не трябва да се приема втора доза.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към дакарбазин (DTIC).
- Тежка миелосупресия (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Опортюнистични инфекции и реактивиране на инфекции

По време на лечение с TMZ са наблюдавани опортюнистични инфекции (като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*) и реактивиране на инфекции (като HBV, CMV) (вж. точка 4.8).

Пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*

При пилотно проучване на удължената 42-дневна схема е установено, че пациентите, подложени на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ са с повишен риск от развитие на пневмоцистна пневмония (PCP). Поради това е необходима профилактика на пневмоцистната пневмония при всички пациенти, подлагани на комбинирана терапия с TMZ и ЛТ по 42-дневната схема (с максимум до 49 дни), независимо от лимфоцитния брой. При развитие на лимфопения, профилактиката трябва да продължи до стабилизиране на лимфопенията до степен ≤ 1 .

При продължителни терапевтични схеми на лечение с TMZ може да се наблюдава по-голяма честота на пневмоцистна пневмония. Все пак всички пациенти, приемащи темозоломид, особено тези, приемащи и кортикостероиди, трябва да се следят внимателно за развитие на пневмоцистна пневмония, независимо от терапевтичната схема. Има съобщения за случаи на фатална респираторна недостатъчност при пациенти, приемащи TMZ, и по-специално – в комбинация с дексаметазон или други стероиди.

HBV

Съобщава се хепатит, поради реактивиране на вирусна инфекция на хепатит В (HBV), което може да доведе в някои случаи до смърт. При пациенти с положителни серологични резултати за хепатит В (включително тези с активно заболяване), трябва да се направи консултация със специалисти по чернодробни заболявания преди започване на лечението. Пациентите трябва да бъдат проследявани по време на лечението и лекувани по подходящ начин.

Хепатотоксичност

При пациенти, лекувани с TMZ се съобщава за чернодробни увреждания, включително фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Необходимо е провеждане на изходни изследвания на чернодробната функция, преди започване на лечението. Ако са абнормни, лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск, преди да назначи темозоломид, включително да оцени вероятността за фатална чернодробна недостатъчност. При пациенти на 42-дневен цикъл на лечение изследванията на чернодробна функция трябва да се повторят в средата на цикъла. Изследванията на чернодробната функция трябва да се правят на всички пациенти след всеки терапевтичен цикъл. При пациенти със значими аномалии на чернодробната функция лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск от продължаване на лечението. Чернодробна токсичност може да се появи няколко седмици или повече след последното лечение с темозоломид.



Злокачествени заболявания

Има съобщения и за много редки случаи на миелодиспластичен синдром и вторични неоплазми, включително миелоидна левкемия (вж. точка 4.8).

Херпетичен менингоенцефалит

В постмаркетинговия период са наблюдавани случаи на херпетичен менингоенцефалит (включително летални случаи) при пациенти, които приемат TMZ в комбинация с лъчетерапия, включително случаи на съпътстващо приложение на стероиди.

Антиеметично лечение

Гадене и повръщане често се асоциират с прием на темозоломид.

Преди или след приема на TMZ може да се приложи антиеметично лечение.

Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом

Антиеметична профилактика се препоръчва преди първата доза по време на комбинираната фаза и изрично се препоръчва по време на фазата на монотерапия.

Пациенти с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом

Пациентите с тежко (3 или 4 степен) повръщане при предишни терапевтични цикли може да се нуждаят от антиеметична терапия.

Лабораторни показатели

Възможно е пациентите, лекувани с TMZ да развият миелосупресия, включително продължителна панцитопения, която може да доведе до апластична анемия, в някои случаи с фатален изход. В някои случаи, едновременната експозиция на лекарствени продукти, свързвани с апластична анемия, включително карбамазепин, фенитоин и сулфаметоксазол/триметоприм, усложнява оценката.

Преди прием на лекарството, пациентите трябва да отговорят на следните лабораторни показатели: АБН $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцитен брой $\geq 100 \times 10^9/l$. Пълна кръвна картина трябва да се изследва на Ден 22 (21 дни след първата доза) или в рамките на 48 часа от този ден, след което да се изследва ежеседмично докато АБН стане $> 1,5 \times 10^9/l$, а броят на тромбоцитите $> 100 \times 10^9/l$. Ако АБН падне $< 1,0 \times 10^9/l$ или тромбоцитният брой падне $< 50 \times 10^9/l$ по време на който и да е цикъл, при следващия цикъл дозата трябва да бъде редуцирана с едно дозово ниво (вж. точка 4.2). Дозовите нива включват 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 и 200 mg/m^2 . Най-ниската препоръчителна доза е 100 mg/m^2 .

Педиатрична популация

Липсва клиничен опит с TMZ при деца под 3-годишна възраст. Опитът с по-големи деца и юноши е много ограничен (вж. точки 4.2 и 5.1).

Пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години)

Пациентите в старческа възраст изглежда са с повишен риск от развитие на неутропения и тромбоцитопения, в сравнение с по-млади пациенти. Следователно при пациенти в старческа възраст TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти от мъжки пол

Мъжете, лекувани с темозоломид, трябва да бъдат посъветвани да не създават поколение до 6 месеца след приемането на последната доза и да потърсят съвет за замразяване на сперма преди започване на лечението (вж. точка 4.6).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания, като непоносимост към галактоза, Lapp-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.



Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. на практика не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В отделно проучване фаза I, прилагането на TMZ с ранитидин не променя абсорбцията на TMZ или бионаличността на активния му метаболит монометил триазеноимидазол карбоксамид (MTIC).

Приемът на TMZ с храна води до намаление на C_{max} с 33% и намаление на площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) с 9%. Тъй като не може да се изключи, че промяната на C_{max} е клинично значима, Бластомат трябва да се приема без храна.

С популационен фармакокинетичен анализ при клинични проучвания фаза II е установено, че едновременният прием с дексаметазон, прохлорперазин, фенитоин, карбамазепин, ондансетрон, H₂-рецепторни антагонисти или фенобарбитал не променя клирънса на темозоломид. Едновременният прием с валпроева киселина е свързан с малко, но статистически значимо намаление на клирънса на темозоломид.

Не са провеждани проучвания относно ефекта на TMZ върху метаболизма или елиминирането на други лекарствени продукти. Все пак, тъй като TMZ не се метаболизира в черния дроб и се свързва в ниска степен с плазмените протеини, малко вероятно е да повлиява фармакокинетиката на други лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Употребата на TMZ в комбинация с други миелосупресивни средства може да повиши вероятността за миелосупресия.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни при бременни жени. В предклинични проучвания при плъхове и зайци прилаганата доза от 150 mg/m² е показала тератогенност и/или фетотоксичност (вж. точка 5.3).

Бластомат твърди капсули не трябва да се прилага при бременни жени. Ако се налага прием по време на бременност, пациентката трябва да бъде уведомена за потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Не е известно дали TMZ се екскретира в човешката кърма. Поради това кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с темозоломид.

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективни методи на контрацепция, за да се предпазят от бременност по време на прием на темозоломид.

Фертилитет при мъже

TMZ може да окаже генотоксични ефекти. Поради това мъжете, лекувани с това лекарство, трябва да бъдат посъветвани да не създават поколение до 6 месеца след приема на последната доза и да потърсят съвет за замразяване на сперма преди началото на лечението поради риска от развитие на необратим инфертилитет в резултат от лечението с темозоломид.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

TMZ повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини поради умора и сънливост (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Опит от клинични проучвания

При пациенти, лекувани с TMZ в комбинация с ЛТ или като монотерапия след ЛТ за новодиагностициран мултиформен глиобластом, или като монотерапия при пациенти с рецидивирал или прогресиращ глиом, съобщените много чести нежелани реакции са сходни: гадене, повръщане, констипация, анорексия, главоболие и умора. При пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, получаващи монотерапия, има много чести съобщения за гърчове. При пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ, както и при монотерапия, има много чести съобщения за обриви, докато при пациентите с рецидивирал глиом съобщенията за обриви са чести. Повечето хематологични нежелани реакции се съобщават често или много често и при двете показания (Таблицы 4 и 5); под всяка таблица са посочени честотите на лабораторните находки от 3-4 степен.

В таблиците нежеланите реакции са групирани по системно-органни класове и честота.

Групирането по честота се определя по следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$),

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$),

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$),

Много редки ($< 1/10\ 000$).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Новодиагностициран мултиформен глиобластом

В Таблица 4 са представени възникващите по време на лечението нежелани събития при пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом при комбинирано лечение и монотерапия.

Таблица 4

Възникващи по време на лечението събития във фазите на комбинирана терапия и монотерапия при пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом

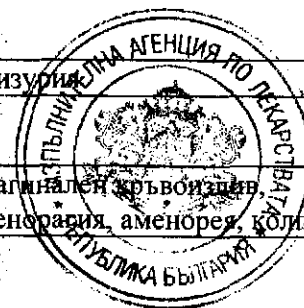
Системно-органни класове	TMZ + съответстваща ЛТ n=288*	TMZ монотерапия n=224
Инфекции и инфестации		
Чести	Инфекция, херпес симплекс, ранева инфекция, фарингит, орална кандидоза	Инфекция, орална кандидоза
Нечести		Херпес симплекс, херпес зостер, грипоподобни симптоми
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Чести	Неутропения, тромбоцитопения, лимфопения, левкопения	Фебрилна неутропения, тромбоцитопения, левкопения
Нечести	Фебрилна неутропения,	Лимфопения



	анемия	
Нарушения на ендокринната система		
Нечести	Къшингоидни прояви	Къшингоидни прояви
Нарушения на метаболизма и храненето		
Много чести	Анорексия	Анорексия
Чести	Хипергликемия, загуба на тегло	Загуба на тегло
Нечести	Хипокалиемия, повишение на алкалната фосфатаза, покачване на тегло	Хипергликемия, покачване на тегло
Психични нарушения		
Чести	Тревожност, емоционална лабилност, безсъние	Тревожност, депресия, емоционална лабилност, безсъние
Нечести	Възбуда, апатия, нарушения в поведението, депресия, халюцинации	Халюцинации, амнезия
Нарушения на нервната система		
Много чести	Главоболие	Гърчове, главоболие
Чести	Гърчове, нарушение на съзнанието, сънливост, афазия, нарушение на равновесието, замаяност, обърканост, нарушение на паметта, нарушение на концентрацията, невропатия, парестезия, нарушение на говора, тремор	Хемипареза, афазия, нарушение на равновесието, сънливост, обърканост, замаяност, нарушение на паметта, нарушение на концентрацията, дисфазия, неврологично нарушение (БДУ), невропатия, периферна невропатия, парестезии, нарушения на говора, тремор
Нечести	Епилептичен статус, екстрапирамидно нарушение, хемипареза, атаксия, когнитивно увреждане, дисфазия, нарушение на походката, хиперестезия, хипоестезия, неврологично нарушение (БДУ), периферна невропатия	Хемиплегия, атаксия, нарушение на координацията, нарушение на походката, хиперестезия, сетивно разстройство
Нарушения на очите		
Чести	Замъглено зрение	Дефекти в зрителното поле, замъглено зрение, диплопия
Нечести	Хемианопсия, намалена зрителна острота, нарушение на зрението, дефекти в зрителното поле, болка в очите	Намалена зрителна острота, болка в очите, сухота в очите
Нарушения на ухото и лабиринта		



Чести	Нарушен слух	Нарушен слух, шум в ушите
Нечести	Среден отит, шум в ушите, хиперакузис, болка в ухото	Глухота, световъртеж, болка в ухото
Сърдечни нарушения		
Нечести	Палпитации	
Съдови нарушения		
Чести	Кръвоизлив, оток, оток по краката	Кръвоизлив, дълбока венозна тромбоза, оток по краката
Нечести	Мозъчен кръвоизлив, хипертония	Белодробен емболизъм, оток, периферен оток
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Чести	Диспнея, кашлица	Диспнея, кашлица
Нечести	Пневмония, инфекция на горни дихателни пътища, назална конгестия	Пневмония, синусит, инфекция на горни дихателни пътища, бронхит
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести	Констипация, гадене, повръщане	Констипация, гадене, повръщане
Чести	Стоматит, диария, коремна болка, диспепсия, дисфагия	Стоматит, диария, диспепсия, дисфагия, сухота в устата
Нечести		Раздуване на корема, инконтиненция на фекалии, стомашно-чревно нарушение (БДУ), гастроентерит, хемороиди
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Много чести	Обрив, алопеция	Обрив, алопеция
Чести	Дерматит, суха кожа, еритем, сърбеж	Суха кожа, сърбеж
Нечести	Ексфолиация на кожата, реакция на фоточувствителност, нарушение на пигментацията	Еритем, нарушение на пигментацията, интензивно изпотяване
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Чести	Мускулна слабост, артралгия	Мускулна слабост, артралгия, мускулно-скелетна болка, миалгия
Нечести	Миопатия, болка в гърба, мускулно-скелетна болка, миалгия	Миопатия, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Чести	Промяна в честотата на микциите, инконтиненция на урина	Инконтиненция на урина
Нечести		Дизурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		
Нечести	Импотентност	Вагинален кръвоизлив, менорагия, аменорея, колит,



		болка в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Много чести	Умора	Умора
Чести	Алергична реакция, повишена температура, радиационно увреждане, оток на лицето, болка, извратен вкус	Алергична реакция, повишена температура, радиационно увреждане, болка, извратен вкус
Нечести	Астения, зачервяване, топли вълни, задълбочаване на заболяването, тръпки, промяна в цвета на езика, паросмия, жажда	Астения, оток на лицето, болка, задълбочаване на заболяването, тръпки, увреждане на зъбите
Изследвания		
Чести	Повишена ALT	Повишена ALT
Нечести	Повишаване на чернодробните ензими, повишаване на GGT, повишаване на AST	

*Пациент, рандомизиран в групата за самостоятелна ЛТ, е получавал TMZ + ЛТ.

Лабораторни резултати

Наблюдавана е миелосупресия (неутропения и тромбоцитопения), която е дозоограничаващата токсичност, известна за повечето цитостатици, включително и за темозоломид. При анализа на лабораторните отклонения и нежеланите събития при комбинирано лечение и при монотерапия е установено, че отклонения в броя на неутрофилите от 3 и 4 степен, включително неутропения са наблюдавани при 8% от пациентите. Отклонения в броя на тромбоцитите от 3 и 4 степен, включително тромбоцитопения са наблюдавани при 14% от пациентите, които получават темозоломид.

Рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом

При клиничните проучвания най-честите нежелани реакции, свързани с лечението, са стомашно-чревните нарушения, по-специално гадене (43%) и повръщане (36%). Тези реакции са обикновено от 1 или 2 степен (0-5 епизода с повръщане за 24 часа) и са самоограничаващи се или лесно се поддават на контрол със стандартна антиеметична терапия. Честотата на тежко гадене и повръщане е 4%.

В Таблица 5 са включени нежеланите реакции, съобщени по време на клинични проучвания за лечение на рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом, както и в проучвания, осъществени след разрешението за употреба на TMZ.

Таблица 5

Нежелани реакции при пациенти с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом

Инфекции и инфестации	
Редки	Опортюнистични инфекции, включително пневмоцистна пневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Неутропения или лимфопения (степен 3-4), тромбоцитопения (степен 3-4)
Нечести	Панцитопения, анемия (степен 3-4), левкопения



Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Анорексия
Чести	Загуба на тегло
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Чести	Сънливост, замаяност, парестезии
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Повръщане, гадене, констипация
Чести	Диария, коремна болка, диспепсия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив, сърбеж, алоpecia
Много редки	Еритема мултиформе, еритродермия, уртикария, екзантем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора
Чести	Треска, астения, тръпки, общо неразположение, болка, извратен вкус
Много редки	Алергични реакции, включително анафилаксия, ангиоедем

Лабораторни резултати

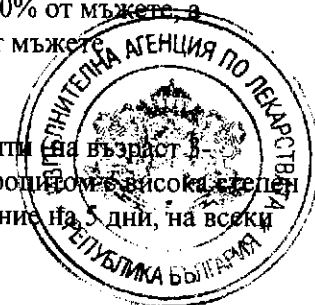
Тромбоцитопения и неутропения от 3 или 4 степен са наблюдавани съответно при 19% и 17% от пациентите, лекувани за малигнен глиом. Това е довело до хоспитализация и/или прекъсване на лечението с TMZ съответно при 8% и 4% от пациентите. Миелосупресията е предвидима (обикновено през първите няколко цикъла, с максимум между ден 21 и ден 28) и възстановяването е бързо, обикновено до 1-2 седмици. Не са установени данни за кумулативна миелосупресия. Наличието на тромбоцитопения може да повиши риска от кървене, а неутропенията или левкопенията могат да повишат риска от развитие на инфекции.

Пол

При направен популационен фармакокинетичен анализ от клинично проучване, са налични данните за 101 участници от женски пол и 169 участници от мъжки пол, при които са известни най-ниските стойности на неутрофилите и данните за 110 участници от женски пол и 174 участници от мъжки пол, при които са известни най-ниските стойности на тромбоцитите. При жените в сравнение с мъжете е установена по-висока честота на неутропенията от 4 степен (АНБ < $0,5 \times 10^9/l$), 12% срещу 5% и на тромбоцитопения (< $20 \times 10^9/l$), 9% срещу 3% по време на първия цикъл терапия. Според данни, събрани от 400 пациенти с рецидив на малигнен глиом по време на първия цикъл неутропения от 4 степен настъпва при 8% от участниците от женски пол срещу 4% от участниците от мъжки пол, а тромбоцитопения от 4 степен се установява при 8% от участниците от женски пол срещу 3% от участниците от мъжки пол. В проучване при 288 пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом по време на първия цикъл от лечението неутропения от 4 степен се развива при 3% от жените срещу 0% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен се появява при 1% от жените срещу 0% от мъжете.

Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е бил проучван при педиатрични пациенти (на възраст 3-18 години) с рецидивирал глиом на мозъчния ствол или рецидив на астроцитом с висока степен на злокачественост, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки



28 дни. Въпреки че данните са ограничени, очаква се поносимостта при деца да бъде същата както при възрастни. Безопасността на TMZ при деца на възраст под 3 години не е установена.

Постмаркетингов опит

Следните допълнителни сериозни нежелани реакции са установени по време на постмаркетинговата експозиция:

<i>Таблица 6. Резюме на събитията, съобщени при лечение с темозоломид в постмаркетингови условия*</i>	
Ифекции и инфестации*	
Нечести:	цитомегаловирусна инфекция, реактивиране на инфекция като цитомегаловирус, хепатит В вирус†, херпетичен менингоенцефалит†, сепсис
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки:	продължителна панцитопения, апластична анемия†
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	
Много редки:	миелодиспластичен синдром (МДС), вторични неоплазии, включително миелоидна левкемия
Нарушения на ендокринната система*	
Нечести:	безвкусен диабет
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки:	интерстициален пневмонит/пневмонит, белодробна фиброза, респираторна недостатъчност†
Хепатобилиарни нарушения *	
Чести:	повишаване на чернодробните ензими
Нечести:	хипербилирубинемия, холестаза, хепатит чернодробно увреждане, чернодробна недостатъчност†
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки:	токсична епидермолиза, синдром на Stevens-Johnson

† включително случаи с фатален изход

* Честотите са изчислени на базата на съответните клинични изпитвания.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране



Клинично са оценявани при пациенти дози от 500, 750, 1 000 и 1 250 mg/m² (обща доза за 5-дневен цикъл). Дозограничаваща токсичност е хематологичната токсичност, като за такава се съобщава при всеки дозов режим, но при по-високи дози се очаква да бъде по-тежка. Прием на доза от 10 000 mg (обща доза за единичен 5-дневен цикъл) е регистриран при един пациент и съобщените нежелани реакции са панцитопения, треска, полиорганна недостатъчност и смърт.

Има съобщения за пациенти, които са приемали препоръчителната доза в продължение на повече от 5 дни (до 64 дни) като са съобщени нежелани събития, включващи миелосупресия с или без развитие на инфекция, която в някои случаи е тежка и продължителна и води до смърт.

В случай на предозиране е необходимо да се направи оценка на хематологичните показатели. При нужда трябва да се осигури поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства; други алкилиращи средства, АТС код: L01A X03

Механизъм на действие

TMZ е триазен, който при физиологично рН претърпява бързо химично превръщане в активното съединение монометил триазеноимидазол карбоксамид (MTIC). Смята се, че цитотоксичността на MTIC се дължи основно на алкилирането на гуанина на място O⁶ с допълнително алкилиране на място N⁷. Счита се, че в развиващите се впоследствие цитотоксични лезии участва и аберантна репарация на метиловата група.

Клинична ефикасност и безопасност

Новодиагностициран мултиформен глиобластом

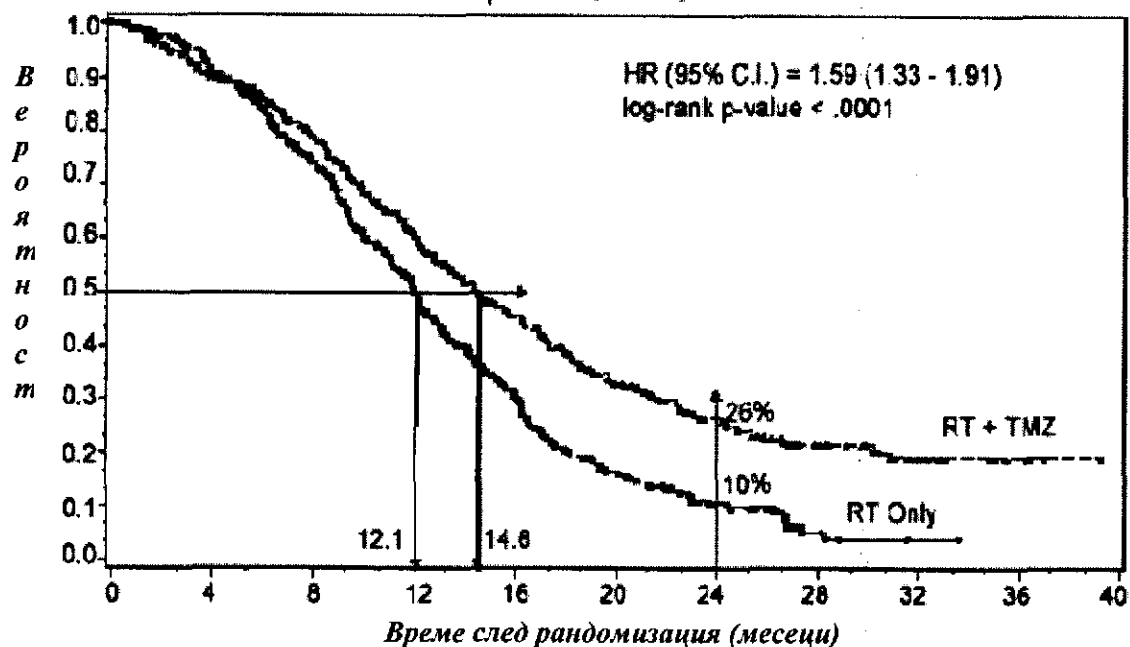
Общо 573 пациенти са рандомизирани да получават или TMZ + ЛТ (n = 287), или само ЛТ (n = 286). Пациентите в групата с TMZ + ЛТ, са получавали едновременно TMZ (75 mg/m²) веднъж дневно от първия до последния ден на курса ЛТ в продължение на 42 дни (за максимален период 49 дни). След това се продължава с монотерапия TMZ (150-200 mg/m²) от 1 до 5 ден на всеки 28-дневен цикъл за максимум 6 цикъла, като монотерапията започва 4 седмици след края на ЛТ. Пациентите в контролната група са получавали само ЛТ. Профилактика на пневмоцистната пневмония (PCP) е необходима по време на ЛТ и на комбинираната терапия с темозоломид.

TMZ е прилаган като адювантна терапия във фазата на проследяване при 161 от 282 пациенти (57%) в групата, получавала само ЛТ, и при 62 от 277 пациенти (22%) в групата, получавала TMZ + ЛТ.

По отношение на общата преживяемост коефициентът на риск (HR) е 1,59 (HR 1,33-1,91 при 95% CI) с log-rank p < 0,0001 в полза на групата, получавала темозоломид. Изчислената вероятност за 2-годишна или по-голяма преживяемост (26% срещу 10%) е по-висока за групата, получавала ЛТ + темозоломид. При добавянето на TMZ едновременно с ЛТ, последвано от монотерапия с TMZ при лечението на пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, се демонстрира статистически значимо повишаване на общата преживяемост (OS) в сравнение с лечение само с ЛТ. (Фигура 1).



Таргетна популация: Обща
преживяемост



Фигура 1

Криви на Каплан-Майер за обща преживяемост (Таргетна популация)

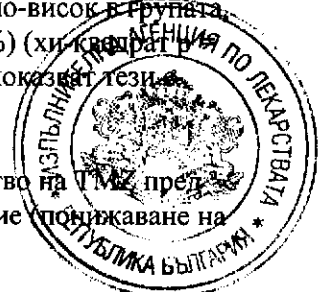
Резултатите от проучването не се отнасят до пациентите в увредено общо състояние (PS = 2 по скалата на СЗО, $n = 70$), където общата преживяемост и времето до прогресия са сходни и в двете групи. Все пак изглежда, че и в тази група пациенти не възникват неоправдано високи рискове.

Рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом

Данните за клиничната ефикасност при болни с мултиформен глиобластом (функционално състояние по скалата на Karnofsky (KPS) > 70), прогресиращ или рецидивирал след операция и лъчетерапия, се базират на две клинични проучвания с перорален темозоломид. Едното е несравнително проучване при 138 пациенти (29% от тях са получавали предшестваща химиотерапия), а другото е активно-контролирано рандомизирано проучване на TMZ в сравнение с прокарбазин при общо 225 пациенти (67% от тях са получавали предшестваща химиотерапия, основаваща се на нитрозоурейни препарати). И при двете проучвания първоначалната цел е свободната от прогресия преживяемост, определена чрез ЯМР или неврологично влошаване. При неконтролираното проучване свободната от прогресия преживяемост на 6-ия месец е 19%, средната продължителност на преживяемостта без прогресия е 2,1 месеца, а средната обща преживяемост е 5,4 месеца. Степента на обективен отговор (ORR), преценен с ЯМР, е 8%.

При рандомизирано активно-контролирано проучване, преживяемостта без прогресия (PFS) на 6-ия месец е значително по-голяма в групата с темозоломид, отколкото в групата с прокарбазин (21% срещу 8%, съответно хи-квадрат $p = 0,008$) при средна продължителност на свободната от прогресия преживяемост съответно 2,89 и 1,88 месеца (log-rank $p = 0,0063$). Средната преживяемост е била съответно 7,34 и 5,66 месеца за групите с TMZ и прокарбазин (log-rank $p=0,33$). Процентът на преживелите на 6-ия месец пациенти е значително по-висок в групата, лекувана с TMZ (60%) в сравнение с групата, лекувана с прокарбазин (44%) (хи-квадрат $p = 0,019$). При пациенти с предшестваща химиотерапия благоприятен ефект показват тези с $KPS \geq 80$.

Данните за времето до влошаване на неврологичния статус дават предимство на TMZ пред прокарбазин, както и данните за времето до влошаване на общото състояние.



KPS < 70 или понижаването му с поне 30 точки). Средната продължителност на периода до прогресия при тези крайни цели е по-дълъг с 0,7 до 2,1 месеца в групата, лекувана с темозоломид, отколкото в групата, лекувана с прокарбазин (log-rank $p = < 0,01$ до $0,03$).

Рецидивирал анапластичен астроцитом

В многоцентрово проспективно фаза II проучване, оценяващо безопасността и ефикасността на перорален TMZ за лечение на пациенти с първи рецидив на анапластичен астроцитом, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е 46%. Медианата на продължителността на преживяемост без прогресия е 5,4 месеца. Медианата на общата преживяемост е 14,6 месеца. Процентът отговорили на лечението пациенти, изчислен при централна обработка на резултатите, е 35% (13 пълни ремисии и 43 частични ремисии) за таргетната популация $n = 162$. При 43 пациенти е съобщено за стабилизиране на състоянието. 6-месечната преживяемост без проява на симптоми за таргетната популация е 44% при медиана на преживяемост без проява на симптоми 4,6 месеца, което е сходно с резултатите за преживяемост, свободна от прогресия. При пациентите, за които е получено хистологично изследване, резултатите за ефикасност са сходни. Постигането на рентгенологично обективен отговор или поддържането на живот, свободен от прогресия е подчертано свързан със запазено или подобро качество на живот.

Педиатрични пациенти

Перорално приложен TMZ е проучван при педиатрични пациенти (на възраст 3-18 години) с рецидивирал глиом на мозъчния ствол или рецидив на астроцитом с висока степен на злокачественост, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни на всеки 28 дни. Поносимостта към TMZ е подобна на тази при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

TMZ се хидролизира спонтанно при физиологично рН първоначално до активния метаболит 3-метил-(триазен-1-ил)имидазол-4-карбоксамид (МТІС). МТІС се хидролизира спонтанно до 5-амино-имидазол-4-карбоксамид (АІС), известен междинен продукт в биосинтезата на пурини и нуклеинови киселини и до метилхидразин, за който се счита, че е активното алкилиращо съединение. Цитотоксичността на МТІС се отдава преди всичко на алкилиране на ДНК предимно на O^6 и N^7 позиции на гуанина. Експозицията на МТІС и АІС съответства приблизително на 2,4% и на 23% от АUC на темозоломид. *In vivo* времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) на МТІС е подобно на това на темозоломид, 1,8 часа.

Абсорбция

След перорално приложение при възрастни пациенти TMZ се абсорбира бързо, като максимална концентрация се достига най-рано на 20-та минута след приема (средно време между 0,5 и 1,5 часа). След перорално приложение на белязан с ^{14}C TMZ средната екскреция с фекалиите на ^{14}C в продължение на 7 дни след приема е 0,8%, което е индикация за пълна абсорбция.

Разпределение

TMZ се свързва слабо с плазмените протеини (10-20%), поради което не се очаква взаимодействие с вещества, които се свързват във висока степен с плазмените протеини. Изследвания с позитрон-емисионен томограф (PET) при хора, както и предклиничните данни предполагат, че TMZ преминава лесно кръвно-мозъчната бариера и се открива в цереброспиналната течност (ЦСТ). Проникването в ЦСТ е потвърдено при един пациент. Бионаличността на TMZ в ЦСТ, преценена според АUC, е приблизително 30% от тази в плазмата, което съответства на данните при животни.

Елиминиране

Времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) е приблизително 1,8 часа. Главният път за елиминиране на ^{14}C е бъбречният. След перорално приложение около 5 до 10% от дозата се открива непроменена в урината в продължение на 24 часа, а остатъкът се екскретира като темозоломидова киселина, 5-аминоимидазол-4-карбоксамид (АІС) или неидентифицирани



полярни метаболити. Плазмената концентрация показва дозозависимо покачване. Плазменият клирънс, обемът на разпределение и времето на полуелиминиране не зависят от дозата.

Специални популации

Популационни анализи на фармакокинетиката на TMZ показват, че плазменият клирънс на TMZ не зависи от възрастта, бъбречната функция или тютюнопушенето. При отделно фармакокинетично проучване плазмените фармакокинетични профили на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане са подобни на тези, наблюдавани при болни с нормална чернодробна функция. Педиатричните пациенти имат по-голяма AUC в сравнение с възрастните; въпреки това максималната поносима доза (MTD) и за деца, и за възрастни е 1,000 mg/m² на цикъл.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания на токсичността в единичен цикъл (5-дневен прием, 23-дневна пауза), 3 и 6 цикъла са провеждани при плъхове и кучета. Токсичните ефекти са основно върху костния мозък, лимфоретикуларната система, тестисите, храносмилателния тракт, а при по-високи дози, летални за 60% до 100% от плъховете и кучетата, е наблюдавана и дегенерация на ретината. Повечето увреждания показват данни за обратимост, с изключение на тези на мъжката полова система и дегенерацията на ретината. Все пак, тъй като дозите, имащи за последица дегенерация на ретината, са в интервала на леталната доза, както и поради факта, че при клинични проучвания не са наблюдавани подобни нежелани ефекти, за тази проява на токсичност се смята, че няма клинично значение.

TMZ е ембриотоксичен, тератогенен и генотоксичен алкилиращ агент. TMZ е по-силно токсичен за плъхове и кучета, отколкото за хора и терапевтичната доза се доближава до минималната летална доза за плъхове и кучета. Дозозависимата левкопения и тромбоцитопения са чувствителни показатели за токсичността. Редица неоплазми, включително карцином на млечната жлеза, кератоакантом на кожата, базоцелуларен аденом са наблюдавани при проучване с 6 цикъла при плъхове, докато при проучвания върху кучета не е наблюдавано развитие на тумори или преканцерози. Изглежда, че плъховете са особено чувствителни към канцерогенните ефекти на темозоломид, като при тях тумори започват да възникват в рамките на първите 3 месеца от началото на лечението. Този латентен период е много кратък дори за алкилиращ агент.

Тестът за хромозомни аберации на Еймс със салмонела и тестът за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв (ЧЛПК) показват положителен мутагенен отговор.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Лактоза, безводна
Силициев диоксид, колоиден безводен
Натриев нишестен гликолат (Тип А)
Винена киселина
Стеаринова киселина

Капсулна обвивка, размер 0

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Индиготин (E132)



Печатно мастило

Черно мастило

Шеллак

Пропилен гликол

Пречистена вода

Концентриран разтвор на амоняк

Калиев хидроксид

Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE)

2 години

Сашета

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Опаковка бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE)

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Опаковка саше

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Защитената срещу отваряне от деца бутилка е изработена от непрозрачен бял полиетилен с висока плътност, с полипропиленова капачка, защитена срещу отваряне от деца, с полиестерна шийка и сушител, съдържащ 5 капсули.

Картонена кутия с една бутилка.

Сашета са изработени от хартия/полиетилен с ниска плътност (най-външен слой), алуминий и съполимер на етилен акриловата киселина (най-вътрешен слой).

Всяко саше съдържа 1 твърда капсула и се доставя в картонена кутия.

Картонената опаковка съдържа 5 или 20 твърди капсули, индивидуално запечатани в сашета.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Капсулите не трябва да се отварят. В случай на повреждане на капсула, трябва да се избягва контакт на праха с кожата и лигавиците. При контакт на кожата или лигавиците с тетрозоламид, засегнатият участък трябва незабавно да се измие обилно с вода и сапун.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да съхраняват капсулите на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Неволното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.



Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alvogen IPCo S.àr.l
5, rue Heienhaff, L-1736 Senningerberg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20130028

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01.2013

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 10.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09.2018

