

Različica 4, 02/2016

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Blastomat 5 mg trde kapsule
Blastomat 20 mg trde kapsule
Blastomat 100 mg trde kapsule
Blastomat 140 mg trde kapsule
Blastomat 180 mg trde kapsule
Blastomat 250 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 5 mg temozolomida.
Ena trda kapsula vsebuje 20 mg temozolomida.
Ena trda kapsula vsebuje 100 mg temozolomida.
Ena trda kapsula vsebuje 140 mg temozolomida.
Ena trda kapsula vsebuje 180 mg temozolomida.
Ena trda kapsula vsebuje 250 mg temozolomida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 5-mg trda kapsula vsebuje 399,3 mg brezvodne laktoze.
Ena 20-mg trda kapsula vsebuje 384,3 mg brezvodne laktoze.
Ena 100-mg trda kapsula vsebuje 61,7 mg brezvodne laktoze.
Ena 140-mg trda kapsula vsebuje 86,4 mg brezvodne laktoze.
Ena 180-mg trda kapsula vsebuje 111,1 mg brezvodne laktoze.
Ena 250-mg trda kapsula vsebuje 154,3 mg brezvodne laktoze.

Ena 5-mg trda kapsula vsebuje 2 mg natrija.
Ena 20-mg trda kapsula vsebuje 2 mg natrija.
Ena 100-mg trda kapsula vsebuje 1 mg natrija.
Ena 140-mg trda kapsula vsebuje 1 mg natrija.
Ena 180-mg trda kapsula vsebuje 1 mg natrija.
Ena 250-mg trda kapsula vsebuje 2 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Blastomat 5 mg trde kapsule

Trde želatinske kapsule velikosti 0 imajo neprozorno zeleno kapico/ belo neprozorno telo z natisnjeno črno številko "5" na telesu.

Blastomat 20 mg trde kapsule

Trde želatinske kapsule velikosti 0 imajo neprozorno oranžno kapico/ neprozorno belo telo z natisnjeno črno številko "20" na telesu.

Blastomat 100 mg trde kapsule

Trde želatinske kapsule velikosti 0 imajo neprozorno vijolično kapico/ neprozorno belo telo z natisnjeno črno številko "100" na telesu.

Blastomat 140 mg trde kapsule

Trde želatinske kapsule velikosti 0 imajo neprozorno modro kapico/ neprozorno belo telo z natisnjeno črno številko "140" na telesu.

Blastomat 180 mg trde kapsule

Trde želatinske kapsule velikosti 0 imajo neprozorno čokoladno rjavo kapico/ neprozorno belo telo z natisnjeno črno številko "180" na telesu.

Blastomat 250 mg trde kapsule

Trde želatinske kapsule velikosti 0 imajo neprozorno belo kapico/ neprozorno belo telo z natisnjeno črno številko "250" na telesu.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Blastomat je indicirano za zdravljenje:

- odraslih bolnikov z novo diagnosticiranim multififormnim glioblastomom ob sočasni radioterapiji (RT) in nato kot monoterapija.
- otrok, starih tri leta in več, mladostnikov in odraslih bolnikov z malignim gliomom, na primer multififormnim glioblastomom ali anaplastičnim astroцитomom, ki se po standardnem zdravljenju ponovi ali napreduje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Blastomat trde kapsule smejo predpisati le zdravniki, ki imajo izkušnje z onkološkim zdravljenjem možganskih tumorjev.

Lahko se predpiše tudi antiemetično zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Odrasli bolniki z novo diagnosticiranim multififormnim glioblastomom

Zdravilo Blastomat trde kapsule se daje v kombinaciji s fokalno radioterapijo (faza sočasnega zdravljenja), čemur sledi do 6 ciklov monoterapije s temozolomidom (TMZ) - faza monoterapije.

Faza sočasnega zdravljenja

TMZ se daje peroralno v odmerkih 75 mg/m² na dan, in sicer 42 dni sočasno s fokalno radioterapijo (60 Gy v 30 frakcijah). Zmanjševanje odmerka ni priporočljivo, o morebitnem zamiku ali prenehanju uporabe TMZ pa se je treba odločiti tedensko, na podlagi hematoloških in nehematoloških kriterijev toksičnosti. Uporaba odmerkov TMZ se lahko nadaljuje ves čas 42-dnevnega obdobja sočasnega zdravljenja (do 49 dni), če so izpolnjeni vsi od naslednjih pogojev:

- absolutno število nevtrofilcev (AŠN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$,
- skupna merila toksičnosti (SMT) za nehematološko toksičnost \leq stopnje 1 (razen za alopecijo, navzeo in bruhanje).

Med zdravljenjem je treba vsak teden preveriti celotno krvno sliko. V fazi sočasnega zdravljenja je treba dajanje TMZ začasno prekiniti ali popolnoma ukiniti na podlagi hematoloških in nehematoloških kriterijev toksičnosti kot je prikazano v preglednici 1.

<i>Preglednica 1. Prekinitev odmerjanja ali ukinitvev TMZ med sočasno radioterapijo in zdravljenjem s TMZ</i>		
Toksičnost	Prekinitev TMZ ^a	Ukinitvev TMZ

Absolutno število nevtrofilcev	$\geq 0,5$ in $< 1,5 \times 10^9 / l$	$< 0,5 \times 10^9 / l$
Število trombocitov	≥ 10 in $< 100 \times 10^9 / l$	$< 10 \times 10^9 / l$
SMT za nehematološko toksičnost (razen za alopecijo, navzeo, bruhanje)	SMT stopnje 2	SMT stopnje 3 ali 4

a: sočasno zdravljenje s TMZ se lahko nadaljuje, ko so izpolnjeni vsi od naslednjih pogojev: absolutno število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$; število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$; SMT za nehematološko toksičnost \leq stopnje 1 (razen alopecije, slabosti, bruhanja).

Faza monoterapije

Štiri tedne po zaključku faze zdravljenja s TMZ in RT sledi še do 6 ciklov monoterapije s TMZ. V 1. ciklu (monoterapije) je odmerek 150 mg/m^2 enkrat na dan 5 dni, čemur sledi 23 dni brez zdravljenja. Na začetku 2. cikla odmerek povečate na 200 mg/m^2 , če je SMT za nehematološko toksičnost za 1. cikel stopnje ≤ 2 (razen za alopecijo, navzeo in bruhanje), če je absolutno število nevtrofilcev (AŠN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in če je število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$. Če odmerka niste povečali v 2. ciklu, ga tudi v naslednjih ciklih ne smete povečati. Ko odmerek enkrat povečate, ta ostane 200 mg/m^2 na dan v prvih 5 dneh vsakega naslednjega cikla, razen če se pojavi toksičnost. V fazi monoterapije je treba zmanjševanje odmerkov ali ukinitvev zdravila izvajati v skladu s podatki v preglednicah 2 in 3.

Med zdravljenjem je treba 22. dan cikla preveriti celotno krvno sliko (21 dni po prvem odmerku TMZ). Odmerek je treba zmanjšati ali zdravilo ukiniti kot je opisano v preglednici 3.

Stopnja odmerka	Odmerek ($\text{mg/m}^2/\text{dan}$)	Opombe
-1	100	zmanjšanje zaradi predhodne toksičnosti
0	150	odmerek med 1. ciklom
1	200	odmerek med cikli 2-6 v odsotnosti toksičnosti

Toksičnost	Zmanjšajte odmerek TMZ za 1 raven odmerka ^a	Ukinite TMZ
absolutno število nevtrofilcev	$< 1,0 \times 10^9/l$	glejte opombo b
število trombocitov	$< 50 \times 10^9/l$	glejte opombo b
SMT za nehematološko toksičnost (razen za alopecijo, navzeo, bruhanje)	SMT stopnje 3	SMT stopnje 4 ^b

a: Stopnje odmerka TMZ so navedene v preglednici 2.

b: Z uporabo TMZ je treba prenehati, če:

- stopnja odmerka -1 (100 mg/m^2) še vedno povzroči nesprejemljivo toksičnost,
- po zmanjšanju odmerka se ponovi enaka nehematološka toksičnost stopnje 3 (razen za alopecijo, slabost, bruhanje).

Odrasli in pediatrični bolniki, stari 3 leta ali več s ponovljenim ali napredovalim malignim gliomom
Cikel zdravljenja traja 28 dni. Pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, se TMZ uporablja peroralno v odmerkih 200 mg/m^2 enkrat na dan prvih 5 dni cikla, čemur sledi 23 dni jemanja zdravila (skupno 28 dni). Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo, je začetni odmerek 150 mg/m^2 enkrat na dan, v drugem ciklu pa se ga poveča na 200 mg/m^2 enkrat na dan 5 dni, če ni hematološke toksičnosti (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Pri bolnikih, starih 3 leta ali več, se TMZ uporablja le pri ponovljenem ali napredovalem malignem gliomu. Izkušnje pri teh otrocih so zelo omejene (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Varnost in učinkovitost TMZ pri otrocih, mlajših od 3 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Okvara jeter ali ledvic

Farmakokinetika TMZ je primerljiva pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter in tistih z blago ali zmerno okvaro jeter. Podatki o uporabi TMZ pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ali okvaro ledvic niso na voljo. Na osnovi farmakokinetičnih lastnosti TMZ je malo verjetno, da bi bilo pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali okvaro ledvic katere koli stopnje potrebno zmanjšanje odmerka. Kljub temu pa je pri uporabi TMZ pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Starejši

Na osnovi populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih, starih od 19 do 78 let, je bilo ugotovljeno, da starost ne vpliva na očistek TMZ. Vendar pa se zdi, da obstaja pri starejših bolnikih (> 70 let) povečano tveganje za pojav nevtropenije in trombocitopenije (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Blastomat trde kapsule je potrebno jemati na tešče.

Kapsule je treba pogoltniti cele s kozarcem vode in se jih ne sme odpirati ali žvečiti.

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost za dakarbazin (DTIC).

Huda mielosupresija (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Oportunistične okužbe in reaktivacija okužb

Med zdravljenjem s TMZ so opazili oportunistične okužbe (kot je pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*) in reaktivacijo okužb (kot sta virus hepatitisa B, citomegalovirus) (glejte poglavje 4.8).

Pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*

Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli TMZ in RT v pilotnem preskušanju za podaljšano 42-dnevno obdobje, so ugotovili povečano tveganje za razvoj pljučnice, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis jirovecii pneumonia*, PCP). Zaradi tega je pri vseh bolnikih, ki prejema TMZ sočasno z RT v 42-dnevem režimu zdravljenja (do največ 49 dni), potrebna profilaksa proti PCP ne glede na število limfocitov. Če nastopi limfopenija, morajo nadaljevati s profilakso, dokler se limfopenija ne povrne na stopnjo ≤ 1 .

Možno je, da je pojavnost PCP večja takrat, ko se za zdravljenje s TMZ uporablja režim z daljšim obdobjem odmerjanja. Vseeno pa je treba vse bolnike, ki prejema TMZ, še posebej tiste, ki prejema tudi steroide, skrbno spremljati zaradi možnosti pojava PCP ne glede na dolžino režima zdravljenja. Pri bolnikih, ki prejema TMZ, zlasti v kombinaciji z deksametazonom ali drugimi steroidi, so poročali o odpovedi dihanja s smrtnim izidom.

HBV

Poročali so o hepatitisu zaradi reaktivacije okužbe z virusom hepatitisa B (HBV), v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Pred začetkom zdravljenja bolnikov, ki so serološko pozitivni na hepatitis B (vključno s tistimi, ki imajo aktivno bolezen), se je treba posvetovati s strokovnjaki za jetrne bolezni. Bolnike je treba med zdravljenjem ustrezno spremljati in obravnavati.

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, zdravljenih s TMZ, so poročali o poškodbah jeter, vključno z odpovedjo jeter s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti teste jetrne funkcije. Če vrednosti odstopajo od normalnih, mora zdravnik pred uvedbo temozolomida oceniti razmerje korist/tveganje, vključno z možnostjo odpovedi jeter s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki so na 42-dnevnem ciklu zdravljenja, je treba teste jetrne funkcije ponoviti na polovici cikla. Teste jetrne funkcije je potrebno pri vseh bolnikih opraviti po vsakem ciklu zdravljenja. Pri bolnikih s pomembnimi nepravilnostmi jetrne funkcije, morajo zdravniki oceniti razmerje korist/tveganje nadaljnjega zdravljenja. Hepatotoksičnost se lahko pojavi nekaj ali več tednov po zadnjem zdravljenju s temozolomidom.

Malignosti

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

Herpetični meningoencefalitis

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli TMZ v kombinaciji z radioterapijo, vključno s primeri sočasnega dajanja steroidov, opazili primere herpetičnega meningoencefalitisa (vključno s smrtnimi primeri).

Antiemetično zdravljenje

S TMZ sta zelo pogosto povezana navzea in bruhanje. Antiemetično zdravljenje se lahko uvede pred dajanjem TMZ ali po njem.

Bolniki z novo diagnosticiranim multififormnim glioblastomom

Antiemetična profilaksa je priporočljiva pred prvim odmerkom temozolomida v fazi sočasnega zdravljenja in je zelo priporočljiva med fazo monoterapije.

Bolniki s ponovljenim ali napredovalim malignim gliomom

Bolniki, pri katerih je v prejšnjih ciklih zdravljenja prišlo do hudega bruhanja (stopnja 3 ali 4), bodo morda potrebovali antiemetično zdravljenje.

Laboratorijski parametri

Pri bolnikih, zdravljenih s TMZ, lahko pride do mielosupresije, vključno s podaljšano pancitopenijo. To lahko povzroči aplastično anemijo, ki se je v nekaterih primerih končala s smrtnim izidom. V nekaterih primerih izpostavljenost sočasno jemanim zdravilom, ki jih povezujejo z aplastično anemijo, vključno s karbamazepinom, fenitoinom in sulfametoksazolom/trimetoprimom, otežuje oceno. Pred odmerjanjem morajo biti doseženi naslednji laboratorijski parametri: absolutno število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$. Na 22. dan (21 dni po prvem odmerku) ali v 48 urah od tega dne je treba preveriti celotno krvno sliko ter jo nato preverjati tedensko, dokler je absolutno število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$. Če absolutno število nevtrofilcev pade pod $< 1,0 \times 10^9/l$ ali je število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$ v katerem koli ciklu, je treba odmerek za naslednji cikel zmanjšati za eno stopnjo odmerka (glejte poglavje 4.2). Stopnje odmerkov so 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 in 200 mg/m^2 . Najmanjši priporočeni odmerek je 100 mg/m^2 .

Pediatrična populacija

Kliničnih izkušenj z uporabo TMZ pri otrocih, mlajših od 3 let, ni. Izkušnje pri starejših otrocih in mladostnikih so zelo omejene (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Starejši bolniki (stari > 70 let)

Zdi se, da je pri starejših bolnikih tveganje za pojav nevtropenije in trombocitopenije večje, kot pri mlajših bolnikih. Zato je pri uporabi TMZ pri starejših bolnikih potrebna posebna previdnost.

Moški bolniki

Moškim, ki se zdravijo s TMZ, je treba svetovati naj ne spočnejo otroka še 6 mesecev po zadnjem odmerku in naj se pred zdravljenjem posvetujejo glede kriokonzervacije sperme (glejte poglavje 4.6).

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V ločeni študiji faze I dajanje TMZ z ranitidinom ni povzročilo sprememb v obsegu absorpcije temozolomida ali izpostavljenosti njegovemu aktivnemu presnovku monometil triazenoimidazol karboksamidu (MTIC).

Dajanje TMZ s hrano je povzročilo 33-% zmanjšanje C_{max} in 9-% zmanjšanje površine pod krivuljo (AUC). Ker ni mogoče izključiti možnosti, da je sprememba C_{max} klinično pomembna, je treba zdravilo Blastomat jemati brez hrane.

Na podlagi podatkov analize populacijske farmakokinetike v preskušanjih faze II, sočasno jemanje deksametazona, proklorperazina, fenitoina, karbamazepina, ondansetrona, antagonistov receptorjev H_2 ali fenobarbitala ni spremenilo očistka TMZ. Sočasno dajanje z valproično kislino je bilo povezano z majhnim, a statistično značilnim zmanjšanjem očistka TMZ.

Študije, ki bi določile učinek TMZ na presnovo ali izločanje drugih zdravil, niso bile izvedene. Ker se TMZ ne presnavlja v jetrih in izkazuje majhen obseg vezave na beljakovine, je malo verjetno, da bi vplival na farmakokinetiko drugih zdravil (glejte poglavje 5.2).

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi pri nosečih ženskah. V predkliničnih študijah pri podganah in kuncih, ki so prejeli 150 mg/m², sta bili ugotovljeni teratogenost in/ali toksičnost za plod (glejte poglavje 5.3). Zdravila Blastomat trde kapsule se ne sme dajati nosečim ženskam. Če je treba pretehtati uporabo zdravila med nosečnostjo, je treba bolnico seznaniti z možnim tveganjem za plod.

Dojenje

Ni znano ali se TMZ izloča v materino mleko, zato je treba med zdravljenjem s TMZ prenehati z dojenjem.

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo, da preprečijo zanositev med jemanjem TMZ.

Plodnost pri moških

TMZ ima lahko genotoksične učinke. Zato je treba moškim, ki se zdravijo s TMZ, svetovati naj ne spočnejo otroka še 6 mesecev po zadnjem odmerku in naj se pred zdravljenjem posvetujejo glede kriokonzervacije sperme zaradi možnost ireverzibilne neplodnosti po zdravljenju s TMZ.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

TMZ ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji zaradi utrujenosti in somnolence (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Izkušnje iz kliničnih preskušanj

Pri bolnikih, ki so se zdravili s TMZ v kombinaciji z RT ali z monoterapijo, ki sledi RT pri novo diagnosticiranem multifornem glioblastomu ali pa so prejeli samo temozolomid v primeru ponovljenega ali napredovelega glioma, so zelo pogosto poročali o podobnih neželenih reakcijah: navzea, bruhanje, zaprtost, anoreksija, glavobol in utrujenost. Pri bolnikih z novo diagnosticiranim multifornim glioblastomom, ki so prejeli monoterapijo, so zelo pogosto poročali o konvulzijah. Pri bolnikih z novo diagnosticiranim multifornim glioblastomom, ki so prejeli TMZ sočasno z RT in tudi kot monoterapijo, pa so zelo pogosto poročali o izpuščaju, ki je pogost tudi pri zdravljenju ponovitve glioma. O večini hematoloških neželenih učinkov so poročali pogosto ali zelo pogosto pri obeh indikacijah (preglednici 4 in 5), vsaki preglednici pa sledi predstavitev pogostnosti laboratorijskih izvidov stopnje 3-4.

V preglednicah so neželeni učinki razvrščeni po organskih sistemih in pogostosti. Pogostnostne skupine so opredeljene po naslednjem načelu: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki od pogostnostnih skupin so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Novo diagnosticiran multiforni glioblastom

Preglednica 4 prikazuje neželene dogodke, ki so nastopili med zdravljenjem bolnikov z novo diagnosticiranim multifornim glioblastomom med fazo sočasnega zdravljenja in v fazi monoterapije.

<i>Preglednica 4. Dogodki zaradi zdravljenja, ki so se pojavili v fazi sočasnega zdravljenja in monoterapije pri bolnikih z novo diagnosticiranim multifornim glioblastomom</i>		
Organski sistem	TMZ + sočasna RT n = 288*	TMZ monoterapija n = 224
Infekcijske in parazitske bolezni		
Pogosti:	okužba, <i>herpes simplex</i> , okužba rane, faringitis, oralna kandidiaza	okužba, oralna kandidiaza
Občasni:		<i>herpes simplex</i> , <i>herpes zoster</i> , gripi podobni simptomi
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
Pogosti:	nevtropenija, trombocitopenija, limfopenija, levkopenija	febrilna nevtropenija, trombocitopenija, anemija, levkopenija
Občasni:	febrilna nevtropenija, anemija	limfopenija, petehije
Bolezni endokrinega sistema		
Občasni:	kušingoidni sindrom	kušingoidni sindrom

Presnovne in prehranske motnje		
Zelo pogosti:	anoreksija	anoreksija
Pogosti:	hiperglikemija, zmanjšana telesna masa	zmanjšana telesna masa
Občasni:	hipokaliemija, povečana vrednost alkalne fosfataze, povečana telesna masa	hiperglikemija, povečana telesna masa
Psihiatrične motnje		
Pogosti:	anksioznost, čustvena nestabilnost, nespečnost	anksioznost, depresija, čustvena nestabilnost, nespečnost
<i>Preglednica 4. Dogodki zaradi zdravljenja, ki so se pojavili v fazi sočasnega zdravljenja in monoterapije pri bolnikih z novo diagnosticiranim multiformnim glioblastomom</i>		
Organski sistem	TMZ + sočasna RT n = 288*	TMZ monoterapija n = 224
Občasni:	agitacija, apatija, vedenjske motnje, depresija, halucinacije	halucinacije, amnezija
Bolezni živčevja		
Zelo pogosti:	glavobol	konvulzije, glavobol
Pogosti:	konvulzije, zmanjšana zavest, somnolenca, afazija, okvarjeno ravnotežje, omotica, zmedenost, okvara spomina, poslabšanje zbranosti, nevropatija, parestezija, motnje govora, tremor	hemipareza, afazija, slabše ravnotežje, somnolenca, zmedenost, omotica, okvara spomina, poslabšana zbranost, disfazija, nevrološka motnja (NOS), nevropatija, periferna nevropatija, parestezija, motnje govora, tremor
Občasni:	status epilepticus, ekstrapiramidna motnja, hemipareza, ataksija, motnje zaznavanja, disfazija, nenormalna hoja, hiperestezijska, hipoestezijska, nevrološka motnja (NOS), periferna nevropatija	hemiplegija, ataksija, nenormalna koordinacija, nenormalna hoja, hiperestezijska, senzorične motnje
Očesne bolezni		
Pogosti:	zamegljen vid	motnje vidnega polja, zamegljen vid, dvojni vid
Občasni:	hemianopsija, zmanjšana ostrina vida, motnje vida, motnje vidnega polja, bolečina v očeh	zmanjšana ostrina vida, bolečina v očeh, suhe oči
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		
Pogosti:	poslabšanje sluha	poslabšanje sluha, tinitus
Občasni:	vnetje srednjega ušesa, tinitus, hiperakuza, bolečina v ušesu	oglušlost, vrtoglavica, bolečina v ušesu
Srčne bolezni		
Občasni:	palpitacije	
Žilne bolezni		

Pogosti:	krvavitev, edem, edem nog	krvavitev, globoka venska tromboza, edem nog
Občasni:	cerebralna krvavitev, hipertenzija	pljučni embolizem, edem, periferni edem
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
Pogosti:	dispneja, kašelj	dispneja, kašelj
Občasni:	pljučnica, okužba zgornjih dihal, zamašen nos	pljučnica, sinuzitis, okužba zgornjih dihal, bronhitis
Bolezni prebavil		
<i>Preglednica 4. Dogodki zaradi zdravljenja, ki so se pojavili v fazi sočasnega zdravljenja in monoterapije pri bolnikih z novo diagnosticiranim multiformnim glioblastomom</i>		
Organski sistem	TMZ + sočasna RT n = 288*	TMZ monoterapija n = 224
Zelo pogosti:	zaprtje, navzea, bruhanje	zaprtje, navzea, bruhanje
Pogosti:	stomatitis, driska, bolečina v trebuhu, dispepsija, disfagija	stomatitis, driska, dispepsija, disfagija, suha usta
Občasni:		napihnjenost trebuha, fekalna inkontinenca, bolezen prebavil (NOS), gastroenteritis, hemoroidi
Bolezni kože in podkožja		
Zelo pogosti:	izpuščaj, alopecija	izpuščaj, alopecija
Pogosti:	dermatitis, suha koža, eritem, srbenje	suha koža, srbenje
Občasni:	luščenje kože, preobčutljivostna reakcija na svetlobo, nenormalna pigmentacija	eritem, nenormalna pigmentacija, povečano potenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
Pogosti:	mišična šibkost, artralgiya	mišična šibkost, artralgiya, bolečina v mišicah in kosteh, mialgiya
Občasni:	miopatija, bolečina v hrbtu, bolečina v mišicah in kosteh, mialgiya	miopatija, bolečina v hrbtu
Bolezni sečil		
Pogosti:	pogosto uriniranje, urinarna inkontinenca	urinarna inkontinenca
Občasni:		disurija
Motnje reprodukcije in dojk		
Občasni:	impotenca	vaginalna krvavitev, menoragija, amenoreja, vaginitis, bolečine v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
Zelo pogosti:	utrujenost	utrujenost

Pogosti:	alergijska reakcija, vročina, radiacijska poškodba, obrazni edem, bolečina, sprememba okušanja	alergijska reakcija, vročina, radiacijska poškodba, bolečina, sprememba okušanja
Občasni:	astenija, zardevanje, vročinski oblivi, poslabšanje stanja, okorelost, razbarvanje jezika, parozmija, žeja	astenija, obrazni edem, bolečina, poslabšanje stanja, okorelost, problemi z zobmi
Preiskave		
Pogosti:	povečana vrednost ALT	povečana vrednost ALT
Občasni:	povečane vrednosti jetrnih encimov, povečana vrednost gama GT, povečana vrednost AST	

*Bolnik, ki je bil randomiziran le v RT krak, je prejel TMZ + RT.

Laboratorijski izvidi

Opažena je bila mielosupresija (nevtropenija in trombocitopenija), ki je znan toksični učinek večine citotoksičnih snovi, vključno s TMZ, zaradi katerega je treba omejiti odmerke. Ko so združili odstopanja od normalnih laboratorijskih vrednosti in neželene dogodke v fazah sočasnega zdravljenja in monoterapije, so bile pri 8 % bolnikov opažene anomalije nevtrofilcev stopnje 3 ali 4, vključno z nevtropeničnimi dogodki. Anomalije trombocitov stopnje 3 ali 4, vključno s trombocitopeničnimi dogodki, so bile opažene pri 14 % bolnikov, ki so prejeli TMZ.

Ponavljajoči se ali napredovali maligni gliomi

V kliničnih preskušanjih so bili najpogostejši z zdravljenjem povezani neželeni učinki prebavne motnje, še posebej navzea (43 %) in bruhanje (36 %). Ti učinki so bili navadno stopnje 1 ali 2 (0-5 epizod bruhanja v 24 urah) in so izzveneli sami od sebe ali pa jih je bilo mogoče zlahka nadzorovati s standardnim antiemetičnim zdravljenjem. Pojavnost hude slabosti in bruhanja je bila 4 %.

Preglednica 5 vključuje neželene učinke o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji in po začetku trženja TMZ pri zdravljenju ponovljenega ali napredovalega malignega glioma.

<i>Preglednica 5. Neželene učinki pri bolnikih s ponovljenim ali napredovalim malignim gliomom</i>	
Infekcijske in parazitske bolezni	
Redki:	oportunistične okužbe, vključno s PCP
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti:	nevtropenija ali limfopenija (stopnje 3-4), trombocitopenija (stopnje 3-4)
Občasni:	pancitopenija, anemija (stopnje 3-4), levkopenija
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti:	anoreksija
Pogosti:	zmanjšanje telesne mase
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	glavobol
Pogosti:	somnolenca, omotica, parestezija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti:	dispneja
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	bruhanje, navzea, zaprtje
Pogosti:	driska, bolečina v trebuhu, dispepsija
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti:	izpuščaj, srbenje, alopecija
Zelo redki:	multiformni eritem, eritrodermija, koprivnica, eksantem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	utrujenost
Pogosti:	vročina, astenija, okorelost, slabo počutje, bolečina, sprememba okusa
Zelo redki:	alergijske reakcije, vključno z anafilakso in angioedemom

Laboratorijski izvidi

Trombocitopenija in nevtropenija stopnje 3 ali 4 sta se pojavili pri 19 % oziroma 17 % bolnikov, ki so se zdravili zaradi malignega glioma. To je pri 8 % oziroma 4 % bolnikov privedlo do hospitalizacije in/ali prekinitve zdravljenja s TMZ. Mielosupresija je bila predvidljiva (navadno v prvih nekaj ciklih in je bila najizrazitejša med 21. in 28. dnevom), okrevanje pa je bilo hitro, običajno v enem do dveh tednih. Dokazov kumulativne mielosupresije niso opazili. Prisotnost trombocitopenije lahko poveča tveganje za krvavitve, prisotnost nevtropenije ali levkopenije pa lahko poveča tveganje za okužbo.

Spol

V analizi populacijske farmakokinetike, na osnovi izkušenj iz kliničnih preskušanj, so bili zajeti podatki 101 bolnice in 169 bolnikov, pri katerih je bil na voljo podatek o najmanjšem številu nevtrofilcev, ter podatki 110 bolnic in 174 bolnikov, pri katerih je bil na voljo podatek o najmanjšem številu trombocitov. V prvem ciklu zdravljenja je bila pri ženskah opažena večja pojavnost nevtropenije stopnje 4 (absolutno število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$), in sicer pri 12 % v primerjavi s 5 % pri moških ter trombocitopenije ($< 20 \times 10^9/l$) pri 9 % v primerjavi s 3 % pri moških. V naboru podatkov 400 bolnikov s ponovljenim gliomom se je v prvem ciklu zdravljenja nevtropenija stopnje 4 pojavila pri 8 % bolnic in 4 % bolnikov, trombocitopenija stopnje 4 pa se je pojavila pri 8 % bolnic in 3 % bolnikov. V študiji pri 288 bolnikih z novo diagnosticiranim multiformnim glioblastomom se je v prvem ciklu zdravljenja nevtropenija stopnje 4 pojavila pri 3 % bolnic in 0 % bolnikov, trombocitopenija stopnje 4 pa pri 1 % bolnic in 0 % bolnikov.

Pediatrična populacija

Peroralni TMZ so preučevali pri pediatričnih bolnikih (starih 3-18 let) s ponavljajočim se gliomom možganskega debla ali ponavljajočim se astroцитomom visoke stopnje, ki so zdravilo prejeli 5 dni, na vsakih 28 dni. Čeprav je število podatkov omejeno, se pričakuje, da ga otroci prenašajo enako dobro kot odrasli. Varnost TMZ pri otrocih, mlajših od 3 let, ni bila dokazana.

Izkušnje iz obdobja trženja zdravila

V obdobju trženja zdravila so ugotovili dodatne resne neželene učinke, in sicer:

<i>Preglednica 6. Povzetek dogodkov, o katerih so poročali pri uporabi temozolomida v obdobju trženja*</i>
Infekcijske in parazitske bolezni*

Občasni:	okužba s citomegalovirusom, reaktivacija okužb, kot sta okužbi s citomegalovirusom, z virusom hepatitisa B†, herpetični meningoencefalitis†, sepsa†
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo redki:	podaljšana pancitopenija, aplastična anemija†
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe	
Zelo redki:	mielodisplastični sindrom (MDS), sekundarni malignomi, vključno z mieloidno levkemijo
Bolezni endokrinega sistema*	
Občasni:	diabetes insipidus
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo redki:	intersticijski pnevmonitis/pnevmonitis, pljučna fibroza, odpoved dihalnega sistema†
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti:	povečane vrednosti jetrnih encimov
Občasni:	hiperbilirubinemija, holestaza, hepatitis, poškodba jeter, odpoved jeter†
Bolezni kože in podkožja	
Zelo redki:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom

† vključno s primeri s smrtnim izidom

* Ocena pogostnosti temelji na ustreznih kliničnih preskušanjih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih so bili klinično preverjeni odmerki 500, 750, 1.000 in 1.250 mg/m² (skupni odmerek na 5-dnevni cikel). Toksični učinki za omejitev odmerka so bili hematološki in so jih poročali pri vseh odmerkih, vendar je pričakovati, da bo toksičnost izrazitejša pri večjih odmerkih. En bolnik je zaužil prevelik odmerek v količini 10.000 mg (skupni odmerek za en 5-dnevni cikel), pri katerem so nato poročali o pancitopeniji, pireksiji, odpovedi več organov in smrti. Obstajajo poročila o bolnikih, ki so jemali priporočen odmerek več kot 5 dni zdravljenja (do 64 dni), neželeni učinki pa so vključevali supresijo kostnega mozga z okužbo ali brez nje, ki je bila v nekaterih primerih huda in dolgotrajna ter je povzročila smrt. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebna hematološka ocena. Treba je poskrbeti za ustrezne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antineoplastična zdravila - Drugi alkilirajoči citostatiki, oznaka ATC: L01AX03

Mehanizem delovanja

Temozolomid je triazen, ki se pri fiziološki vrednosti pH hitro kemično pretvori v aktivni monometil triazenoimidazol karboksamid (MTIC). Citotoksičnost MTIC je verjetno večinoma posledica alkiliranja gvanina na položaju O⁶, z dodatnim alkiliranjem na položaju N⁷. V posledični nastanek citotoksičnih lezij je verjetno vpletena motnja mehanizmov za popravilo metilnih aduktov.

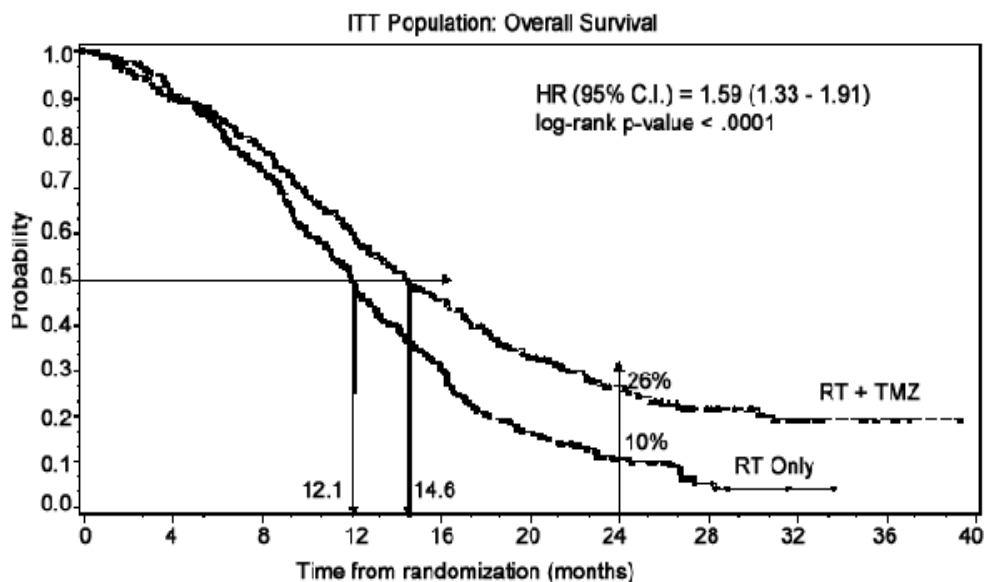
Klinična učinkovitost in varnost

Novo diagnosticiran multiformni glioblastom

Skupno 573 bolnikov je bilo randomiziranih v skupini, ki sta prejemale TMZ + RT (n = 287) ali samo RT (n = 286). Bolniki v kraku TMZ + RT so sočasno prejemale TMZ (75 mg/m²) enkrat na dan, začetek jemanja je bil prvi dan radioterapije in so ga nato jemali do zadnjega dneva radioterapije, torej 42 dni (do največ 49 dni). Temu je sledila monoterapija s TMZ (150 - 200 mg/m²) od 1. do 5. dne vsakega 28-dnevnega cikla, in sicer do največ 6 ciklov, kar se začne 4 tedne po zaključku RT. Bolniki v kontrolnem kraku so prejeli samo RT. Profilaksa proti pljučnici, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PCP), je bila potrebna med RT in med kombiniranim zdravljenjem s TMZ.

TMZ je kot zadnji poskus zdravljenja v fazi spremljanja prejelo 161 od 282 bolnikov (57 %) v kraku z RT, in 62 bolnikov od 277 (22 %) v kraku TMZ + RT.

Količnik tveganja (KT) za skupno preživetje je bil 1,59 (95 % IZ za KT=1,33 -1,91) z logaritmičnim rangom $p < 0,0001$ v korist kraka, ki je prejemal TMZ. Ocenjena verjetnost preživetja 2 let ali več je večja za krak TMZ + RT (26 % proti 10 %). Dodatna sočasna uporaba TMZ ob RT, ki ji sledi monoterapija s TMZ, je pri bolnikih z novo diagnosticiranim multiformnim glioblastomom pokazala statistično značilno izboljšanje celotnega preživetja v primerjavi s samo RT (Slika 1).



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

Rezultati preskušanja niso bili konsistentni v podskupini bolnikov s slabo telesno zmogljivostjo (WHO PS - »performance status« = 2, n = 70), kjer sta bila skupno preživetje in čas do napredovanja podobna v obeh krakih. Vendar pa ne kaže, da bi v tej skupini bolnikov prihajalo do nesprejemljivih tveganj.

Ponovljen ali napredovali maligni gliom

Podatki o klinični učinkovitosti pri bolnikih z multiformnim glioblastomom (stanje telesne zmogljivosti po lestvici Karnofsky [KPS] ≥ 70), ki je napredoval ali se je ponovil po operaciji in RT, so bili pridobljeni iz dveh kliničnih preskušanj peroralnega dajanja TMZ. Prvo preskušanje, ki ni bilo primerjalno, je potekalo pri 138 bolnikih (29 % jih je prej prejelo kemoterapijo), drugo pa je bilo randomizirano preskušanje, nadzorovano z učinkovino: TMZ so primerjali s prokarbazinom pri skupaj 225 bolnikih (67 % jih je prej prejelo kemoterapijo na osnovi nitrozouree). V obeh preskušanjih je bil primarni opazovani dogodek preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – »*progression-free survival*«), ugotovljen na podlagi MR posnetkov ali poslabšanja nevrološkega statusa bolnika. V preskušanju, ki ni bilo primerjalno, je bil PFS po 6 mesecih 19 %, mediana vrednost PFS 2,1 meseca in mediana vrednost celotnega preživetja 5,4 mesecev. Objektivno ugotovljena stopnja odziva bolnikov na zdravljenje, določena na podlagi MR posnetkov, je bila 8 %.

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

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

Ponavljajoči se anaplastični astroцитom

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

Pediatrična populacija

Peroralno uporabo TMZ so preučevali pri pediatričnih bolnikih (starost od 3 do 18 let) s ponovljenim gliomom možganskega debla ali ponovljenim astroцитomom visoke stopnje, in sicer v režimu, ki je vključeval 5-dnevno uporabo vsakih 28 dni. TMZ so bolniki prenašali podobno kot odrasli.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

TMZ pri fiziološkem pH spontano hidrolizira večinoma v aktivno snov, 3-metil-(triazin-1-il)imidazol-4-karboksamid (MTIC). MTIC spontano hidrolizira v 5-amino-imidazol-4-karboksamid (AIC), ki je znan intermediat v biosintezi purinov in nukleinskih kislin, in v metilhidrazin, za katerega se domneva, da je aktivna alkilirajoča snov. Domneva se, da je citotoksičnost MTIC večinoma posledica alkilacije DNA, predvsem gvanina na položajih O⁶ in N⁷ gvanina. Glede na vrednost AUC za TMZ je izpostavljenost MTIC in AIC $\sim 2,4$ % oziroma 23 %. *In vivo* je $t_{1/2}$ za MTIC podoben kot pri TMZ, tj. 1,8 ure.

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se pri odraslih bolnikih TMZ zelo hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo že v 20 minutah po zaužitju (povprečen čas se giblje med 0,5 in 1,5 ure). Po peroralnem dajanju TMZ, označenega s ^{14}C , je bila povprečna vrednost v blato izločenega ^{14}C 7 dni po prvem odmerku 0,8 %, kar kaže na popolno absorpcijo.

Porazdelitev

TMZ izkazuje majhno stopnjo vezave na beljakovine (10 % do 20 %), zato medsebojnega delovanja z učinkovinami, ki se v veliki meri vežejo na beljakovine, ni pričakovati. Študije z uporabo PET pri ljudeh in predklinični podatki nakazujejo, da TMZ hitro prehaja krvno-možgansko pregrado in je prisoten v cerebrospinalni tekočini. Prehajanje v cerebrospinalno tekočino so potrdili pri enem bolniku. Izpostavljenost TMZ v cerebrospinalni tekočini, določeni na podlagi vrednosti AUC temozolomida, je bila približno 30 % izpostavljenosti v plazmi, kar je v skladu s podatki, pridobljenimi na živalih.

Izločanje

Razpolovni čas ($t_{1/2}$) v plazmi je približno 1,8 ure. Glavna pot izločanja ^{14}C je skozi ledvice. Po peroralni uporabi se v 24 urah v urin izloči približno 5 % do 10 % odmerka v nespremenjeni obliki, preostanek pa se izloči kot temozolomidna kislina, 5-aminoimidazol-4-karboksamid (AIC) ali neidentificirani polarni presnovki. Koncentracije v plazmi se večajo sorazmerno z odmerkom. Plazemski očistek, porazdelitveni volumen in razpolovna doba niso odvisni od odmerka.

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike TMZ je pokazala, da je plazemski očistek TMZ neodvisen od starosti, delovanja ledvic ali uporabe tobaka. V ločeni farmakokinetični študiji so bili plazemski farmakokinetični profili pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter podobni kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Pediatrični bolniki so imeli večji AUC kot odrasli bolniki, vendar je bil največji odmerek, ki so ga bolniki še prenašali (MTD - »*maximum tolerated dose*«) 1.000 mg/m² na cikel tako pri otrocih kot tudi pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah in psih so bile izvedene študije toksičnosti z enim, tremi in šestimi cikli (5-dnevno odmerjanje, 23 dni brez odmerjanja). Toksični učinki so se primarno kazali na kostnem mozgu, limforetikularnem sistemu, testisih in prebavnem traktu. Pri večjih odmerkih, ki so bili pri 60 % do 100 % podgan in psov smrtni, je prišlo do degeneracije mrežnice. Pri večini toksičnih učinkov je bila opažena reverzibilnost, z izjemo neželenih učinkov na moške reproduktivne organe in degeneracijo mrežnice. Ker pa so bili odmerki, pri katerih je prišlo do degeneracije mrežnice v območju letalnih odmerkov in ker v kliničnih študijah ni bilo primerljivih učinkov, se ta podatek ne smatra kot klinično pomemben.

TMZ je embriotoksičen, teratogen in genotoksičen alkilirajoči citostatik. TMZ je bolj toksičen za podgane in pse kot ljudi, klinični odmerek pa je približno enak najmanjšemu letalnemu odmerku za podgane in pse. Kaže, da je od odmerka odvisno zmanjšanje števila levkocitov in trombocitov občutljiv kazalec toksičnosti. V šest-ciklični študiji pri podganah so opažali vrsto neoplazem vključno s karcinomi dojk, keratokantomom kože in adenomom bazalnih celic, medtem ko pri psih niso opažali tumorjev ali preneoplastičnih sprememb. Zdi se, da so podgane posebej občutljive na onkogene učinke TMZ, prvi tumorji pa se pojavijo v treh mesecih po začetku odmerjanja. Ta latentna doba je zelo kratka celo za alkilirajoče citostatike.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

brezvodna laktoza
brezvodni, koloidni silicijev dioksid
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
vinska kislina
stearinska kislina

Ovojnica kapsule:

Blastomat 5 mg trde kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
indigotin (E132)

Blastomat 20 mg trde kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Blastomat 100 mg trde kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
indigotin (E132)

Blastomat 140 mg trde kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)

Blastomat 180 mg trde kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Blastomat 250 mg trde kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)

Črnilo za tisk (črno):

šelak
propilenglikol
prečiščena voda
koncentrirana raztopina amoniaka
kalijev hidroksid
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Za HDPE vsebnik: 2 leti

Vrečice:

Blastomat 5 mg trde kapsule:
18 mesecev

Blastomat 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg in 250 mg trde kapsule:
2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

HDPE vsebnik

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred vlago.

Vsebnik shranjujte tesno zaprto.

Vrečice

Blastomat 5 mg in 20 mg trde kapsule:
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Blastomat 100 mg, 140 mg, 180 mg in 250 mg trde kapsule:
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za otroke varen vsebnik, ki je bela, neprozorna plastenka iz polietilena velike gostote, s polipropilensko, za otroke varno zaporko s poliestrskim navojem in sušilnim sredstvom, vsebuje 5 trdih kapsul.

Škatla vsebuje eno plastenko.

Vrečice so sestavljene iz plasti papirja na plasti linearnega polietilena majhne gostote (zunanja plast), aluminija in kopolimera etilakrilne kisline (notranja plast). Ena vrečica vsebuje 1 trdo kapsulo in je na voljo v kartonski škatli. Kartonska škatla vsebuje 5 ali 20 trdih kapsul, ki so posamično pakirane v vrečice.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Kapsul se ne sme odpirati. Če se kapsula poškoduje, se je potrebno izogniti stiku vsebine s kožo ali sluznicami. Če pride temozolomid v stik s kožo ali sluznicami, jih je potrebno nemudoma temeljito izprati z milom in vodo.

Bolnikom je treba svetovati, da shranjujejo kapsule nedosegljive otrokom, najbolje v zaklenjeni omari. Nenamerno zaužitje je lahko za otroke smrtno.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Alvogen IPCo S.à r.l.
5, rue Heienhaff
L-1736 Senningerberg
Luksemburg

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

H/13/00290/001-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11.06.2013
Datum zadnjega podaljšanja: 18.02.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31.05.2019