МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Астроглиф®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003152-070920
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Астроглиф®

Международное непатентованное или группировочное наименование: темозоломид

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Состав на одну капсулу

Активное вещество:							
Темозоломид	5 мг	20 мг	100 мг	130 мг	140 мг	180 мг	250 мг
Вспомогательные вещества:	*для получения массы содержимого капсулы, мг*						
	150,0	*220,0*	*300,0*	*390,0*	*420,0*	*540,0*	*450,0*
Лактоза безводная (лактопресс)	132,8	182,2	175,7	228,4	246,0	316,3	154,3
Примогель (натрий карбоксиметил-крахмал)	7,5	11,0	15,0	19,5	21,0	27,0	22,5
Винная кислота	1,5	2,2	3,0	3,9	4,2	5,4	9,0
Кремния диоксид коллоидный (аэросил)	0,2	0,2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,7
Магния стеарат	3,0	4,4	6,0	7,8	8,4	10,8	13,5
твердые желатиновые капсулы: *для капсул белого цвета*: [Титана диоксид Желатин]; *для капсул желтого цвета*:	2,0 % до 100 %	2,0 % до 100 %	2,0 % до 100 %	- -	- -	- -	2,0 % до 100 %

[Титана диоксид	-	-	-	3,0 %	-	-	-
Краситель хинолиновый желтый	-	-	-	0,72 %	-	-	-
Желатин];	-	-	-	до 100 %	-	-	-
для капсул: корпус белого цвета:							
[Титана диоксид	-	-	-	-	-	1,65 %	-
Желатин]	-	-	-	-	-	до 100 %	-
крышечка оранжевого цвета:							
[Краситель сансет желтый	-	-	-	-	-	0,47 %	-
Желатин]	-	-	-	-	-	до 100 %	-
для капсул: корпус белого цвета:							
[Титана диоксид	-	-	-	-	1,0 %	-	-
Желатин]	-	-	-	-	до 100 %	-	-
крышечка синего цвета:							
[Краситель индигокармин	-	-	-	-	0,13 %	-	-
Желатин]	-	-	-	-	до 100 %	-	-

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 4 белого цвета (дозировка 5 мг), № 3 белого цвета (дозировка 20 мг), № 1 белого цвета (дозировка 100 мг), № 1 желтого цвета (дозировка 130 мг), № 0 корпус белого цвета, крышечка синего цвета (дозировка 140 мг), № 0 корпус белого цвета, крышечка оранжевого цвета (дозировка 180 мг) и № 0 белого цвета (дозировка 250 мг). Содержимое капсул – порошок от белого до светло-розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение

Код АТХ: L01AX03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Темозоломид – это имидазотетразиновый алкилирующий препарат, обладающий противоопухолевой активностью. В системном кровотоке, при физиологических значениях pH, подвергается быстрому химическому превращению с образованием активного соединения – монометилтриазеноимидазолкарбоксамида (МТИК). Считается, что цитотоксичность МТИК обусловлена в первую очередь алкилированием гуанина в положении O^6 и дополнительным алкилированием в положении N^7. По-видимому, цитотоксические повреждения, возникающие вследствие этого, включают (запускают) механизм аберрантного восстановления метилового остатка.

Фармакокинетика

После приема внутрь темозоломид быстро всасывается и также быстро выводится из организма почками. Темозоломид быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в спинномозговую жидкость. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается в среднем через 0,5-1,5 ч (самое раннее - 20 мин) после приема препарата. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 1,8 часа. Клиренс, объем распределения в плазме и период полувыведения не зависят от дозы. Темозоломид слабо связывается с белками (12-16 %). После перорального приема темозоломида средняя степень выведения кишечником в течение 7 дней составляла 0,8 %, что свидетельствует о полном всасывании препарата. Основной путь выведения препарата - через почки. Через 24 часа после перорального приема приблизительно 5-10 % дозы определяется в неизмененном виде в моче; остальная часть выводится в виде 4-амино-5-имидазол-карбоксамида гидрохлорида (АИК), темозоломидовой кислоты или неидентифицированных полярных метаболитов.

Прием темозоломида вместе с пищей вызывает снижение C_{max} на 33 % и уменьшение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 9 %.

Клиренс темозоломида в плазме крови не зависит от возраста, функции почек или курения. Фармакокинетический профиль у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести такой же, как у лиц с нормальной функцией печени.

У детей показатель AUC выше, однако, максимальная переносимая доза у детей и у взрослых одинакова и составляет 1000 мг/м^2 на один цикл лечения.

Показания к применению

- Впервые выявленная мультиформная глиобластома - комбинированное лечение с лучевой терапией с последующей адъювантной монотерапией
- Злокачественная глиома (мультиформная глиобластома или анапластическая астроцитома) при наличии рецидива или прогрессирования заболевания после стандартной терапии
- Распространенная метастазирующая меланома – в качестве терапевтического средства первого ряда

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к темозоломиду или другим компонентам препарата, а также к дакарбазину
- Выраженная миелосупрессия
- Беременность
- Период грудного вскармливания
- Детский возраст - до 3 лет (рецидивирующая или прогрессирующая злокачественная глиома) или до 18 лет (впервые выявленная мультиформная глиобластома или злокачественная меланома)

С осторожностью

- Пожилой возраст (старше 70 лет)
- Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция
- Нарушение функции почек или печени тяжелой степени тяжести

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности

Применение препарата Астроглиф® противопоказано во время беременности. Пациентки, применяющие препарат, должны быть осведомлены о потенциальной опасности для плода в случае, если беременность наступает во время лечения препаратом Астроглиф®.

Применение в период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли темозоломид с грудным молоком. В связи с чем, в период лечения темозоломидом следует прекратить грудное вскармливание, либо прекратить терапию препаратом Астроглиф®.

Способ применения и дозы

Внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи.

Назначенная доза должна быть принята с использованием минимально возможного количества капсул. Капсулы нельзя вскрывать или разжевывать, их следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

Впервые выявленная мультиформная глиобластома

Лечение взрослых пациентов (старше 18 лет)

Первичное лечение проводят ***в комбинации с лучевой терапией.*** Препарат Астроглиф® применяется в дозе 75 мг/м^2 ежедневно в течение 42 дней одновременно с проведением лучевой терапии (30 фракций в суммарной дозе 60 Гр). Снижение дозы не рекомендуется, однако прием препарата может прерываться в зависимости от переносимости. Возобновление приема возможно на протяжении всего 42-дневного периода комбинированного лечения и вплоть до 49 дня, но только при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное количество нейтрофилов не ниже 1,5×10^9/л, количество тромбоцитов - не ниже 100×10^9/л, общий критерий токсичности (СТС) не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты). Во время лечения следует еженедельно проводить исследование крови с подсчетом количества клеток. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Астроглиф® во время комбинированной фазы лечения даны в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Астроглиф® при комбинированном лечении с лучевой терапией

Критерий токсичности	*Перерыв в приеме препарата**	*Прекращение приема препарата*
Абсолютное количество нейтрофилов	≥0,5×10^9/л, но <1,5×10^9/л	<0,5×10^9/л
Количество тромбоцитов	≥10×10^9/л, но <100×10^9/л	<10×10^9/л
СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 2	Степень 3 или 4

* Возобновление приема препарата Астроглиф® возможно при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное количество нейтрофилов не ниже 1,5×10^9/л, количество тромбоцитов - не ниже 100×10^9/л, СТС не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты).

Адъювантная терапия назначается через 4 недели после завершения комбинированной терапии и проводится в виде 6 последовательных циклов.

Цикл 1: препарат Астроглиф® назначается в дозе 150 мг/м^2 в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении.

Цикл 2: доза препарата может быть увеличена до 200 мг/м^2 в день, при условии, что при при первом цикле лечения выраженность негематологической токсичности (в соответствии со шкалой токсичности СТС) не превышала степень 2 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты), при этом абсолютное количество нейтрофилов было не ниже 1,5×10^9/л, а количество тромбоцитов - не ниже 100×10^9/л.

Если в цикле 2 доза препарата Астроглиф® не была увеличена, ее не следует увеличивать и в следующих циклах. Если в цикле 2 доза была 200 мг/м^2, в такой же суточной дозе препарат назначается и в следующих циклах (при отсутствии токсичности). В каждом цикле прием препарата Астроглиф® осуществляют в течение 5 дней подряд с последующим 23-дневным перерывом.

Рекомендации по снижению дозы в адъювантной фазе лечения даны в таблицах 2 и 3. На 22-й день лечения (21-й день после приема первой дозы препарата) необходимо провести исследование крови с подсчетом количества клеток. Отмену или снижение дозы препарата Астроглиф® следует проводить, руководствуясь таблицей 3.

Таблица 2. Ступени дозирования препарата Астроглиф® при адъювантной терапии

Ступень	*Доза (мг/м^2/сут)*	*Примечание*
-1	100	Уменьшение дозы с учетом предшествующей токсичности (см. табл. 3)
0	150	Доза во время цикла 1
1	200	Доза во время циклов 2-6 (при отсутствии токсичности)

Таблица 3. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Астроглиф® при адъювантной терапии

Критерий токсичности	*Уменьшить дозу на 1 ступень (см. табл. 2)*	*Прекращение приема*
Абсолютное количество нейтрофилов	<1,0×10^9/л	*
Количество тромбоцитов	<50×10^9/л	*
СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 3	Степень 4*

* препарат следует отменить, если требуется снижение дозы до <100 мг/м^2, а также в случае рецидива негематологической токсичности степени 3 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты) после снижения дозы.

Прогрессирующая или рецидивирующая злокачественная глиома в форме мультиформной глиобластомы или анапластической астроцитомы (лечение взрослых и детей старше 3-х лет). Распространенная метастазирующая злокачественная меланома (лечение взрослых)

Пациентам, ранее не получавшим химиотерапию, препарат Астроглиф® назначают в дозе 200 мг/м^2 1 раз в день на протяжении 5 дней подряд с последующим перерывом в приеме в течение 23 дней (общая продолжительность одного цикла лечения составляет 28 дней).

Для пациентов, ранее проходивших курс химиотерапии, начальная доза составляет 150 мг/м^2 1 раз в день; во втором цикле доза может быть повышена до 200 мг/м^2 в день в течение 5 дней при условии, что в первый день следующего цикла абсолютное количество нейтрофилов не ниже $1,5\times10^9$/л, а количество тромбоцитов не ниже 100×10^9/л. Корректировка дозы препарата Астроглиф® должна быть основана на токсичности в соответствии с минимальным значением абсолютного количества нейтрофилов или количества тромбоцитов.

Особые группы пациентов

Дети

Препарат Астроглиф® у детей 3 лет и старше следует применять только при рецидивирующей или прогрессирующей злокачественной глиоме. Опыт применения препарата у детей данной возрастной категории очень ограниченный. Данные о применении препарата у детей младше 3 лет отсутствуют.

Пациенты с печеночной или почечной недостаточностью

Фармакокинетические данные темозоломида у пациентов с нормальной функцией печени были сопоставимы с данными у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Данные по режиму дозирования темозоломида у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и почечной недостаточностью отсутствуют. Основываясь на данных фармакокинетики, маловероятно, что требуется снижение дозы у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени и любой степенью почечной недостаточности. Однако следует соблюдать осторожность при применении препарата у данных групп пациентов.

Пациенты пожилого возраста

На основании данных, полученных методом фармакокинетического анализа у пациентов 19-78 лет, клиренс темозоломида не зависит от возраста. Однако у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) возрастает риск развития нейтропении и тромбоцитопении.

Рекомендации по модификации дозы препарата Астроглиф® при лечении прогрессирующей или рецидивирующей злокачественной глиомы или злокачественной меланомы

У пациентов, принимающих препарат Астроглиф®, может развиться миелосупрессия, включая длительную панцитопению. Возможно развитие апластической анемии, которая в единичных случаях приводила к летальному исходу. Развитие апластической анемии также может быть связано с применением ряда препаратов, таких как карбамазепин, фенитоин или сульфаметоксазол/триметоприм, поэтому при одновременном применении препарата Астроглиф® и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии. Начинать лечение препаратом Астроглиф® можно только при абсолютном количестве нейтрофилов $\geq 1{,}5\times10^9$/л и тромбоцитов $\geq 100\times10^9$/л, полный клинический анализ крови должен быть выполнен на 22-й день (21-й день после приема первой дозы), но не позднее 48 ч после этого дня; далее - еженедельно, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет выше $1{,}5\times10^9$/л, а количество тромбоцитов не превысит 100×10^9/л. При абсолютном количестве нейтрофилов ниже $1{,}0\times10^9$/л или тромбоцитов ниже 50×10^9/л в ходе любого цикла лечения, доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень. Возможные дозы: 100 мг/м^2, 150 мг/м^2 и 200 мг/м^2. Минимальная рекомендованная доза составляет 100 мг/м^2.

Длительность лечения составляет максимально 2 года. При появлении признаков прогрессирования заболевания лечение препаратом Астроглиф® следует прекратить.

Побочное действие

У пациентов, получавших терапию темозоломидом в комбинации с лучевой терапией или при адъювантной терапии после лучевой терапии для лечения впервые выявленной мультиформной глиобластомы, или при адъювантной терапии у пациентов с рецидивирующей или прогрессирующей глиомой, очень часто сообщались сходные нежелательные реакции: тошнота, рвота, запор, анорексия, головная боль и повышенная утомляемость. Очень часто сообщалось о судорогах у пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой, получавших адъювантную терапию. Очень часто сообщалось о сыпи у пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой, получавших терапию темозоломидом одновременно с лучевой терапией, а также при монотерапии, и часто - при рецидивирующей глиоме. Большинство гематологических нежелательных явлений было зарегистрировано часто или очень часто при обоих

показаниях (Таблицы 4 и 5); после каждой таблицы представлена частота изменения лабораторных показателей 3-4 степени тяжести.

В таблицах нежелательные явления классифицируются в соответствии с системно-органным классом и частотой. Группы частоты определяются в соответствии со следующей градацией: очень часто (>1/10); часто (от >1/100 до <1/10); нечасто (от >1/1000 до <1/100); редко (от >1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000). В рамках каждой группы частот нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения серьезности.

Впервые выявленная мультиформная глиобластома (взрослые пациенты)

В таблице 4 указаны нежелательные явления, возникшие в ходе клинических исследований у пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой во время фазы комбинированной терапии и при адъювантной терапии темозоломидом.

Таблица 4. Нежелательные явления, возникшие после начала лечения во время фазы одновременного лечения и адъювантной терапии у пациентов с впервые выявленной мульфиформной глиобластомой

Системно-органный класс	**Частота**	**Характер реакции**	
		Комбинированная терапия (лучевая + темозоломид) n = 288*	**Адъювантная терапия n = 224**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Часто	Прочие инфекции, *Herpes simplex*, раневая инфекция, фарингит, кандидоз слизистой оболочки полости рта	Прочие инфекции, кандидоз слизистой оболочки полости рта
	Нечасто		*Herpes simplex*, *Herpes zoster*, гриппоподобный синдром
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения, лейкопения	Фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения
	Нечасто	Фебрильная нейтропения, анемия	Лимфопения, петехии
Нарушения со стороны эндокринной системы	Нечасто	Синдром Иценко-Кушинга	Синдром Иценко-Кушинга
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Анорексия	Анорексия
	Часто	Гиперкалиемия, снижение массы тела	Снижение массы тела
	Нечасто	Гипокалиемия, повышение	Гиперкалиемия, повышение

		щелочной фосфатазы, повышение массы тела	массы тела
Нарушения психики	Часто	Беспокойство, эмоциональная лабильность, бессонница	Беспокойство, депрессия, эмоциональная лабильность, бессонница
	Нечасто	Возбуждение, апатия, поведенческие расстройства, депрессия, галлюцинации	Галлюцинации, амнезия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль	Судороги, головная боль
	Часто	Судороги, снижение сознания, сонливость, афазия, нарушение равновесия, головокружение, спутанность сознания, расстройство памяти, нарушение концентрации внимания, нейропатия, парестезии, расстройство речи, тремор	Гемипарез, афазия, нарушение равновесия, сонливость, спутанность сознания, головокружение, расстройство памяти, нарушение концентрации внимания, дисфазия, неврологические расстройства (неуточненные), нейропатия, периферическая нейропатия, парестезия, нарушения речи, тремор
	Нечасто	Эпилептический статус, экстрапирамидные расстройства, гемипарез, атаксия, когнитивные нарушения, дисфазия, нарушение походки, гиперестезия, гипестезия, неврологические расстройства (неуточненные), периферическая нейропатия	Гемиплегия, атаксия, нарушение координации, нарушение походки, гиперестезия, сенсорные нарушения
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нечеткость зрения	Ограничение поля зрения, нечеткость зрения, диплопия
	Нечасто	Гемианопсия, снижение остроты зрения, дефект поля зрения, боль в глазу	Снижение остроты зрения, боль в глазу, сухость глаз
Нарушения со стороны органа слуха и	Часто	Снижение слуха	Снижение слуха, звон в ушах
	Нечасто	Средний отит, звон в ушах,	Глухота, головокружение,

лабиринтные нарушения		гипераку зия, боль в ухе	боль в ухе
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Сердцебиение	
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Кровоизлияния, отеки, отеки ног	Кровоизлияния, тромбоз глубоких вен, отеки ног
	Нечасто	Мозговое кровоизлияние, гипертония	Эмболия легочной артерии, отеки, периферические отеки
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Часто	Одышка, кашель	Одышка, кашель
	Нечасто	Пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа	Пневмония, синусит, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Запор, тошнота, рвота	Запор, тошнота, рвота
	Часто	Стоматит, диарея, боль в животе, диспепсия, дисфагия	Стоматит, диарея, диспепсия, дисфагия, сухость во рту
	Нечасто		Вздутие живота, недержание кала, желудочно-кишечные расстройства (неуточненные), гастроэнтерит, геморрой
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь, алопеция	Сыпь, алопеция
	Часто	Дерматит, сухость кожи, эритема, зуд	Сухость кожи, зуд
	Нечасто	Эксфолиация, реакции фотосенсибилизации, нарушение пигментации	Эритема, нарушение пигментации, повышенное потоотделение
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Мышечная слабость, артралгия	Мышечная слабость, артралгия, мышечно-скелетные боли, миалгия
	Нечасто	Миопатия, боль в спине, мышечно-скелетные боли, миалгия	Миопатия, боль в спине
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Учащенное мочеиспускание, недержание мочи	Недержание мочи
	Нечасто		Дизурия
Нарушения со стороны половых	Нечасто	Импотенция	Вагинальные кровотечения, меноррагия, аменорея,

органов и молочной железы			вагинит, боль в молочной железе
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Усталость	Усталость
	Часто	Аллергические реакции, лихорадка, лучевое повреждение, отек лица, боль, извращение вкуса	Аллергические реакции, лихорадка, лучевое повреждение, боль, извращение вкуса
	Нечасто	Астения, покраснение, ощущение «приливов» жара к телу, ухудшение состояния, дрожь, изменение цвета языка, паросмия, жажда	Астения, отек лица, боль, ухудшение состояния, дрожь, нарушения со стороны зубов
Влияние на результаты лабораторных и инструменталь-ных исследований	Часто	Повышение АЛТ	Повышение АЛТ
	Нечасто	Повышение печеночных ферментов, повышение ГГТ, повышение АСТ	

*Пациент, который был рандомизирован в группу только лучевой терапии, получал темозоломид + лучевую терапию.

Лабораторные показатели

Миелосупрессия (нейтропения и тромбоцитопения) является дозолимитирующим побочным эффектом для большинства цитотоксических препаратов, включая темозоломид. Когда отклонения лабораторных показателей от нормы и нежелательные явления были объединены для комбинированной фазы и монотерапии, в обеих группах нарушения 3 и 4 степени со стороны нейтрофилов, включая нейтропению, отмечены у 8 % пациентов; отклонения со стороны тромбоцитов 3 или 4 степени тяжести, включая тромбоцитопению, зарегистрированы у 14 % пациентов, получавших темозоломид.

Рецидивирующая или прогрессирующая злокачественная глиома

В клинических исследованиях наиболее частыми возникшими после начала лечения нежелательными явлениями были желудочно-кишечные расстройства, в частности тошнота (43 %) и рвота (36 %). Эти реакции обычно были 1 или 2 степени тяжести (0-5 эпизодов рвоты в течение 24 часов) и либо проходили самостоятельно, либо легко контролировались с помощью стандартной противорвотной терапии. Частота тяжелой тошноты и рвоты составляла 4 %. В Таблице 5 перечислены нежелательные явления, зарегистрированные при рецидивирующей или прогрессирующей злокачественной глиоме

во время клинических исследований и в постмаркетинговый период применения темозоломида.

Таблица 5. Нежелательные явления у пациентов с рецидивирующей или прогрессирующей злокачественной глиомой

Инфекционные и паразитарные заболевания	Редко	Оппортунистические инфекции, включая пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения или лимфопения (степень 3-4), тромбоцитопения (степень 3-4)
	Нечасто	Панцитопения, анемия (степень 3-4), лейкопения
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Анорексия
	Нечасто	Снижение массы тела
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Сонливость, головокружение, парестезия
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Часто	Одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Рвота, тошнота, запор
	Часто	Диарея, боль в животе, диспепсия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, зуд, алопеция
	Очень редко	Многоформная эритема, эритродермия, крапивница, экзантема
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Усталость
	Часто	Лихорадка, астения, дрожь, недомогание, боль, нарушение вкуса
	Очень редко	Аллергические реакции, включая анафилаксию, ангионевротический отек

Результаты лабораторных исследований

Тромбоцитопения и нейтропения 3 или 4 степени были зарегистрированы у 19 % и 17 % соответственно пациентов, получавших лечение по поводу злокачественной глиомы. Это привело к госпитализации и/или прекращению лечения темозоломидом в 8 % и 4 % случаев соответственно. Миелосупрессия была предсказуемой (обычно в течение первых

нескольких циклов, с максимальным уровнем цитопении между 21-м днем и 28-м днем), а восстановление было быстрым, обычно в течение 1-2 недель. Признаков кумулятивной миелосупрессии не наблюдаюсь. Наличие тромбоцитопении может увеличить риск кровотечения, а наличие нейтропении или лейкопении может увеличить риск развития инфекции.

Пол

В популяционном фармакокинетическом анализе опыта применения в клинических исследованиях у 101 женщины и 169 мужчин были доступны данные о минимальном количестве нейтрофилов, и у 110 женщин и 174 мужчин были доступны данные о минимальном количестве тромбоцитов. В первом цикле терапии у женщин в сравнении с мужчинами была зарегистрирована более высокая частота нейтропении 4 степени тяжести (абсолютное количество нейтрофилов $<0,5\times10^9$/л), (12 % в сравнении с 5 %) и тромбоцитопении 4 степени тяжести ($<20\times10^9$/л), (9 % в сравнении с 3 %). У 400 пациентов с рецидивирующей глиомой нейтропения 4 степени тяжести была зарегистрирована у 8 % женщин в сравнении с 4 % мужчин, а тромбоцитопения 4 степени тяжести была зарегистрирована у 8 % женщин в сравнении с 3 % мужчин в первом цикле терапии. В исследовании 288 пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой нейтропения 4 степени тяжести была зарегистрирована у 3 % женщин в сравнении с 0 % мужчин, и тромбоцитопения 4 степени тяжести была зарегистрирована у 1 % женщин в сравнении с 0 % мужчин в первом цикле терапии.

Пациенты детского возраста

Темозоломид для перорального применения изучали у пациентов детского возраста (возраст 3-18 лет) с рецидивирующей глиомой ствола головного мозга или рецидивирующей низкодифференцированной астроцитомой в режиме ежедневного приема в течение 5 дней каждые 28 дней. Несмотря на то, что данные ограничены, ожидается, что переносимость у детей будет такой же, как у взрослых. Безопасность темозоломида у детей в возрасте до 3 лет не установлена.

Опыт применения темозоломида для внутривенного введения

Нежелательные явления, зарегистрированные в течение двух исследований с применением темозоломида в лекарственной форме для внутривенного введения (n=35), но не зарегистрированные в исследованиях с капсулами, были инфузионные реакции: боль, раздражение, зуд, ощущение тепла, отек и эритема, а также гематома.

Постмаркетинговый опыт применения

Таблица 6. Краткий обзор нежелательных явлений, зарегистрированных при лечении темозоломидом в постмаркетинговом периоде

Инфекционные и паразитарные заболевания[1]	Нечасто	Цитомегаловирусная инфекция, реактивация таких инфекций как цитомегаловирус, вирус гепатита В[2], герпетический менингоэнцефалит[2], сепсис[2]
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Длительная панцитопения, апластическая анемия[2]
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования	Очень редко	Миелодиспластический синдром (МДС), вторичные злокачественные новообразования, включая миелолейкоз
Нарушения со стороны эндокринной системы	Нечасто	Несахарный диабет
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Очень редко	Интерстициальный пневмонит / пневмонит, легочный фиброз, дыхательная недостаточность[2]
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей[1]	Часто	Повышение печеночных ферментов
	Нечасто	Гипербилирубинемия, холестаз, гепатит, повреждение печени, печеночная недостаточность[2]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень редко	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона

[1] Частота рассчитана на основании соответствующих клинических исследований
[2] Включая случаи с летальным исходом.

Передозировка

Симптомы: при применении препарата в дозах 500, 750, 1000 и 1250 мг/м^2 (суммарная доза, полученная за цикл лечения) дозолимитирующей токсичностью была гематологическая токсичность, которая отмечалась при приеме любой дозы, но более выражено - при более высоких дозах. Описан случай передозировки (прием дозы 2000 мг в день в течение 5 дней), в результате которой развились панцитопения, пирексия, полиорганная недостаточность и смерть. При приеме препарата более 5 дней (вплоть до 64 дней), в числе других симптомов передозировки отмечалось угнетение кроветворения, осложненное или не осложненное инфекцией, в некоторых случаях длительное и выраженное, с фатальным исходом.

Лечение: антидот к темозоломиду не известен. Рекомендуется гематологический контроль и при необходимости - симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместный прием с ранитидином не приводит к клинически значимому изменению степени всасывания темозоломида или экспозиции его активного метаболита - МТИК.

Совместный прием с дексаметазоном, прохлорперазином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, ондансетроном, блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов не изменяет клиренс темозоломида.

Совместное примененение с вальпроевой кислотой вызывает слабо выраженное снижение клиренса темозоломида.

В связи с тем, что темозоломид не метаболизируется в печени и слабо связывается с белками плазмы крови, его действие на фармакокинетику других лекарственных средств маловероятно.

Применение темозоломида совместно с другими препаратами, угнетающими костный мозг, может увеличить вероятность миелосупрессии.

Пациенты детского возраста

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

Особые указания

Оппортунистические инфекции и реактивация инфекций

Оппортунистические инфекции (такие как пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*) и реактивация инфекций (таких как вирус гепатита В, цитомегаловирус) наблюдались при лечении темозоломидом.

Герпетический менингоэнцефалит

В постмаркетинговый период у пациентов, получавших темозоломид в комбинации с лучевой терапией, наблюдался герпетический менингоэнцефалит (включая случаи с летальным исходом), в том числе при одновременном применении стероидов.

Пневмонии, вызванная Pneumocystis jirovecii

Пациенты, получавшие комбинированное лечение темозоломидом в сочетании с лучевой терапией в течение 42 дней в пилотном исследовании, имели высокий риск развития пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii.* В связи с этим рекомендуется проведение профилактического лечения против возбудителя *Pneumocystis jirovecii* пациентам, получающим комбинированное лечение с лучевой терапией в рамках 42-дневной схемы (вплоть до 49 дней) независимо от количества лимфоцитов. При развитии лимфопении, пациенты должны продолжать профилактику до разрешения лимфопении до ≤1 степени.

Может наблюдаться более высокая частота возникновения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, при приеме темозоломида в более длительном режиме. Однако все пациенты, получающие темозоломид, особенно пациенты, получающие стероиды, подлежат пристальному наблюдению в отношении развития пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii,* независимо от схемы лечения. Были зарегистрированы случаи дыхательной недостаточности с летальным исходом у пациентов, получающих темозоломид, в частности в комбинации с дексаметазоном или другими стероидами.

Вирус гепатита В

Сообщалось о случаях гепатита, вызванных реактивацией вируса гепатита В, включая случаи с летальным исходом. Перед началом лечения у пациентов с положительными результатами серологического исследования на вирус гепатита В (в том числе с активным заболеванием) следует проконсультироваться со специалистами в области заболеваний печени. Во время лечения пациенты подлежат наблюдению и соответствующему лечению.

Гепатотоксичность

У пациентов, получавших темозоломид, были зарегистрированы случаи поражения печени, в том числе случаи печеночной недостаточности с летальным исходом. Перед началом лечения необходимо проводить контроль функции печени. Если показатели превышают норму, врач должен оценить пользу/риск до начала терапии, включая риск развития печеночной недостаточности с летальным исходом. На 42 день лечения (в середине цикла лечения) необходимо повторно провести контроль функции печени. У всех пациентов необходимо контролировать функцию печени после каждого цикла лечения. У пациентов со значительными отклонениями функции печени необходимо оценить пользу/риск продолжения терапии. Токсическое поражение печени может возникнуть через несколько недель и более после окончания применения препарата.

Злокачественные заболевания

Также очень редко наблюдались случаи миелодиспластического синдрома и вторичные злокачественные заболевания, в том числе миелолейкоз.

Противорвотная терапия

Тошнота и рвота часто связаны с приемом темозоломида.

Противорвотная терапия может применяться до или после введения темозоломида.

Впервые выявленная мультиформная глиобластома у взрослых пациентов

Противорвотная терапия рекомендуется перед началом комбинированной фазы и настоятельно рекомендуется во время фазы монотерапии.

Пациенты с рецидивирующей или прогрессирующей глиомой

Пациентам, у которых наблюдалась тяжелая (степень 3 или 4) рвота в предыдущих циклах лечения, может потребоваться противорвотная терапия.

Лабораторные показатели

У пациентов, получающих темозоломид, может развиваться миелосупрессия, включая длительную панцитопению, которая может приводить к апластической анемии, которая в некоторых случаях приводила к летальному исходу. Развитие апластической анемии также может быть связано с применением ряда препаратов, таких как карбамазепин, фенитоин или сульфаметоксазол/триметоприм, поэтому при одновременном применении темозоломида и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии. Вводить препарат Астроглиф® можно только при абсолютном числе нейтрофилов $\geq 1{,}5\times10^9$/л и тромбоцитов $\geq 100\times10^9$/л. Клинический анализ крови должен быть выполнен на 22-й день (через 21 день после получения первой дозы) или в течение 48 часов с этого дня и еженедельно до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не составит $>1{,}5\times10^9$/л и количество тромбоцитов не составит $>100\times10^9$/л. При абсолютном числе нейтрофилов ниже $1{,}0\times10^9$/л или тромбоцитов ниже 50×10^9/л в ходе любого цикла лечения доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень (на 50 мг/м^2). Уровни дозы включают 100 мг/м^2, 150 мг/м^2 и 200 мг/м^2. Минимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг/м^2.

Дети

Нет клинических данных по применению темозоломида у детей младше 3 лет. Опыт применения у детей ограничен.

Пациенты пожилого возраста (старше 70 лет)

В клинических исследованиях у пожилых пациентов наблюдался повышенный риск развития нейтропении и тромбоцитопении по сравнению с более молодыми пациентами, поэтому требуется особая осторожность при применении темозоломида у пожилых пациентов.

Пациенты мужского пола

Мужчины детородного возраста во время лечения препаратом Астроглиф® и как минимум в течение 6 месяцев после окончания должны использовать надежные методы контрацепции. Перед началом лечения рекомендуется обсудить возможность криоконсервации спермы.

Лактоза

Препарат Астроглиф® содержит лактозу. Пациентам с наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция не следует принимать препарат Астроглиф®.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Некоторые побочные эффекты препарата, такие как сонливость и чувство усталости, могут отрицательно влиять на способность управления транспортными средствами или выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В связи с этим следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

Форма выпуска

Капсулы, 5 мг, 20 мг, 100 мг, 130 мг, 140 мг, 180 мг, 250 мг.

5 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

5, 20, 30 капсул в банку из полимерных материалов с винтовой горловиной и крышкой навинчиваемой из полипропилена и полиэтилена низкого давления.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической. Каждую банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

АО «ВЕРОФАРМ»

Адрес производства: Россия, 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д.14.

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

АО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 107023, г. Москва, Барабанный пер., д. 3.

Адрес принятия претензий: Россия, 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д.14.

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71

Руководитель фармакологической группы
Регуляторного отдела
АО «ВЕРОФАРМ» Н.В. Соломахина