МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТЕМОДАЛ®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N012453/01

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Темодал®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: темозоломид

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы

СОСТАВ

1 капсула содержит:

Дозировка 5 мг

Активное вещество: темозоломид 5 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза 132,8 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 7,5 мг, кремния диоксид коллоидный 0,2 мг, винная кислота 1,5 мг, стеариновая кислота 3,0 мг.

Состав оболочки капсулы: титана диоксид 1,093 мг, индигокармин 0,001 мг, краситель железа оксид желтый 0,059 мг, натрия лаурилсульфат 0,070 мг, желатин q.s.

Дозировка 20 мг

Активное вещество: темозоломид 20 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза 182,2 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 11,0 мг, кремния диоксид коллоидный 0,2 мг, винная кислота 2,2 мг, стеариновая кислота 4,4 мг.

Состав оболочки капсулы: титана диоксид 1,174 мг, краситель железа оксид желтый 0,217 мг, натрия лаурилсульфат 0,088 мг, желатин q.s.

Дозировка 100 мг

Активное вещество: темозоломид 100 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза 175,7 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 15,0 мг, кремния диоксид коллоидный 0,3 мг, винная кислота 3,0 мг, стеариновая кислота 6,0 мг.

Состав оболочки капсулы: титана диоксид 2,160 мг, краситель железа оксид красный 0,029 мг, натрия лаурилсульфат 0,106 мг, желатин q.s.

Дозировка 250 мг

Активное вещество: темозоломид 250 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза 154,3 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 22,5 мг, кремния диоксид коллоидный 0,7 мг, винная кислота 9,0 мг, стеариновая кислота 13,5 мг.

113909

Состав оболочки капсулы: титана диоксид 3,045 мг, натрия лаурилсульфат 0,136 мг, желатин q.s.

Состав чернил для нанесения надписи на оболочку капсул: черного цвета краситель содержит шеллак, этанол*, изопропанол*, бутанол*, пропиленгликоль, воду очищенную*, аммиак водный*, калия гидроксид и краситель железа оксид черный.

* удаляются во время производства

ОПИСАНИЕ

Капсулы 5 мг

Капсулы размера № 3, с непрозрачными крышечкой зелёного цвета и корпусом белого цвета. На капсулах черными чернилами нанесены надписи: на крышечке — «TEMODAL», на корпусе — «5 mg», торговый знак в виде стилизованных букв «SP» и две полоски. Капсулы содержат порошок от белого до светло-розового или светло-желто-коричневого цвета.

Капсулы 20 мг

Капсулы размера № 2, с непрозрачными крышечкой желтого цвета и корпусом белого цвета. На капсулах черными чернилами нанесены надписи: на крышечке — «TEMODAL», на корпусе — «20 mg», торговый знак в виде стилизованных букв «SP» и две полоски. Капсулы содержат порошок от белого до светло-розового или светло-желто-коричневого цвета.

Капсулы 100 мг

Капсулы Uni-Lock® размера № 1, с непрозрачными крышечкой розового цвета и корпусом белого цвета. На капсулах черными чернилами нанесены надписи: на крышечке — «TEMODAL», на корпусе — «100 mg», торговый знак в виде стилизованных букв «SP» и две полоски. Капсулы содержат порошок от белого до светло-розового или светло-желто-коричневого цвета.

Капсулы 250 мг

Капсулы размера № 0, с непрозрачными крышечкой и корпусом белого цвета. На капсулах черными чернилами нанесены надписи: на крышечке — «TEMODAL», на корпусе – «250 mg», торговый знак в виде стилизованных букв «SP» и две полоски. Капсулы содержат порошок от белого до светло-розового или светло-желто-коричневого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение

КОД АТХ: L01AX03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

113909

Фармакодинамика

Темозоломид — это имидазотетразиновый алкилирующий препарат, обладающий противоопухолевой активностью. При попадании в системную циркуляцию при физиологических значениях pH он 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, возникающие при этом цитотоксические повреждения включают (запускают) механизм аберрантного восстановления метилового остатка.

Фармакокинетика

Темозоломид после приема внутрь быстро всасывается и также быстро выводится из организма с мочой. Темозоломид быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в спинномозговую жидкость. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается в среднем через 0,5-1,5 часа (самое раннее через 20 минут) 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 с фекалиями в течение 7 дней составляла 0,8%, что свидетельствует о полном всасывании препарата. Основной путь выведения темозоломида — 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-имидазолкарбоксамида 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 препарата в плазме не зависит от возраста, функции почек или потребления табака. Фармакокинетический профиль препарата у пациентов с нарушением функции печени слабой или умеренной степени такой же, как у лиц с нормальной функцией печени.

У детей показатель AUC выше, чем у взрослых. Максимальная переносимая доза (МПД) у детей и взрослых оказалась одинаковой и составила 1000 мг/м^2 на один цикл лечения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

– Впервые выявленная мультиформная глиобластома — комбинированное лечение с лучевой терапией с последующей адъювантной монотерапией.

113909

– Злокачественная глиома (мультиформная глиобластома или анапластическая астроцитома), при наличии рецидива или прогрессирования заболевания после стандартной терапии.

– Распространенная метастазирующая злокачественная меланома — в качестве терапевтического средства первого ряда.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– Повышенная чувствительность к темозоломиду или другим компонентам препарата, а также к дакарбазину (ДТИК).

– 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

– Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

– Пожилой возраст (старше 70 лет).

– Нарушение функции почек или печени тяжелой степени тяжести.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Препарат Темодал® противопоказан беременным женщинам. Пациентки, применяющие препарат, должны быть осведомлены о потенциальной опасности для плода в случае, если беременность наступает во время лечения препаратом Темодал®.

Неизвестно, проникает ли Темодал® в грудное молоко, поэтому необходимо прекратить либо кормление грудью, либо терапию препаратом Темодал®.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Темодал® принимают внутрь, натощак, не менее чем за один час до приема пищи. Назначенная доза должна быть принята с использованием минимально возможного числа капсул. Капсулы нельзя вскрывать или разжевывать, а 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 Темодал® применяется в дозе 75 мг/м^2 ежедневно в

113909

течение 42 дней одновременно с проведением лучевой терапии (30 фракций в суммарной дозе 60 Гр) с последующими 6 циклами адъювантной терапии.

Снижение дозы не рекомендуется, однако прием препарата может прерываться в зависимости от переносимости. Возобновление приема препарата 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 $1,5\times10^9$/л, количество тромбоцитов — не ниже 100×10^9/л, критерий токсичности (CTC) — 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 Темодал® во время комбинированной фазы лечения даны в таблице 1.

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

Критерий токсичности	Перерыв в приеме препарата Темодал®*	Прекращение приема препарата Темодал®
Абсолютное количество нейтрофилов	$\geq0,5\times10^9$/л, но $<1,5\times10^9$/л	$<0,5\times10^9$/л
Количество тромбоцитов	$\geq10\times10^9$/л, но $<100\times10^9$/л	$<10\times10^9$/л
CTC (негематологическая токсичность, за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 2	Степень 3 или 4

*Возобновление приема препарата Темодал® возможно при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное количество нейтрофилов — не ниже $1,5\times10^9$/л, количество тромбоцитов — не ниже 100×10^9/л, критерий токсичности (CTC) — не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты).

Адъювантная терапия назначается спустя 4 недели после завершения комбинированной терапии и проводится в виде 6 дополнительных циклов. Цикл 1: препарат Темодал® назначается в дозе 150 мг/м^2 в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении. Цикл 2: доза препарата Темодал® может быть увеличена до 200 мг/м^2 в день при условии, что при первом цикле лечения выраженность негематологической токсичности (в соответствии со шкалой токсичности CTC) не превышала степени 2 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты), при этом абсолютное количество нейтрофилов было не

113909

ниже $1,5\times10^9$/л, а количество тромбоцитов — не ниже 100×10^9/л. Если в цикле 2 доза препарата Темодал® 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 Темодал® 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 день лечения (21 день после приема первой дозы препарата Темодал®) необходимо провести исследование крови с подсчетом количества клеток. Отмену или снижение дозы препарата Темодал® следует проводить, руководствуясь таблицей 3.

Таблица 2. Ступени дозирования препарата Темодал® при адъювантной терапии

Ступень	Доза (мг/м^2/день)	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 Темодал® при адъювантной терапии

Критерий токсичности	Уменьшение дозы препарата Темодал® на 1 ступень (см. табл. 2)	Прекращение приема препарата Темодал®
Абсолютное количество нейтрофилов	$<1,0\times10^9$/л	*
Количество тромбоцитов	$<50\times10^9$/л	*
СТС (негематологическая токсичность, за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 3	Степень 4*

*Препарат Темодал® 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.

113909

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

Пациентам, ранее не получавшим химиотерапию, препарат Темодал® назначается в дозе 200 мг/м^2 один раз в день на протяжении 5 дней подряд с последующим перерывом в приеме препарата 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 один 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 $<100\times10^9$/л. Корректировка дозы Темодал® должна быть основана на токсичности в соответствии с минимальным значением абсолютного количества нейтрофилов или количества тромбоцитов.

Особые группы пациентов

Дети

Препарат Темодал® 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 препарата Темодал® у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С) 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.

113909

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

У пациентов, принимающих препарат Темодал®, 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 Темодал® и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии. Начинать лечение препаратом Темодал® 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 день (21 день после приема первой дозы), но не позднее 48 ч после этого дня и 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 Темодал® следует прекратить.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Опыт применения капсул в клинических исследованиях

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

113909

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

В Таблице 4 указаны нежелательные явления, возникшие после начала лечения у пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой во время фазы комбинированной терапии и адъювантной терапии.

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

Системно-органный класс	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 симптом
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:	Гипергликемия, снижение массы тела	Снижение массы тела
Нечасто:	Гипокалиемия, повышение щелочной фосфатазы, повышение массы тела	Гипергликемия, повышение массы тела
Нарушения психики		

113909

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, парестезия, 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 нарушение, дисфазия, нарушение походки, гиперестезия, гипестезия, неврологическое расстройства (неуточненные), периферическая нейропатия	Гемиплегия, атаксия, нарушение координации, нарушение походки, гиперестезия, сенсорное нарушение
Нарушения со стороны органа зрения		
Часто:	Нечеткость зрения	Ограничение поля зрения, нечеткость зрения, диплопия
Нечасто:	Гемианопсия, снижение остроты зрения, нарушение зрения, дефект поля зрения, боль в глазу	Снижение остроты зрения, боль в глазу, сухость глаз
Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения		
Часто:	Снижение слуха	Снижение слуха, звон в ушах
Нечасто:	Средний отит, звон в ушах, гиперакузия, боль в ухе	Глухота, головокружение, боль в ухе
Нарушения со стороны сердца		
Нечасто:	Сердцебиение	
Нарушения со стороны сосудов		
Часто:	Кровоизлияния, отеки, отек ног	Кровоизлияния, тромбоз глубоких вен, отеки ног

113909

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, реакция 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 органов и молочной железы		
Нечасто:	Импотенция	Вагинальные кровотечения, меноррагия, аменорея, вагинит, боль в молочной железе
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Очень часто:	Усталость	Усталость

113909

Часто:	Аллергическая реакция, лихорадка, лучевое повреждение, отек лица, боль, извращение вкуса	Аллергическая реакция, 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 инструментальных исследований		
Часто:	Повышение АЛТ	Повышение АЛТ
Нечасто:	Повышение печеночных ферментов, повышение ГГТ, повышение активности АСТ	

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

Лабораторные показатели

Была зарегистрирована миелосупрессия (нейтропения и тромбоцитопения), которая является известным 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, у 8% пациентов были зарегистрированы отклонения со стороны нейтрофилов 3 или 4 степени тяжести, включая нейтропению. Отклонения со стороны тромбоцитов 3 или 4 степени тяжести, включая тромбоцитопению, были 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 препарата Темодал®.

Таблица 5. Нежелательные явления у пациентов с рецидивирующей или прогрессирующей злокачественной глиомой
Инфекционные и паразитарные заболевания

113909

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
Часто:	Снижение массы тела
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто:	Головная боль
Часто:	Сонливость, головокружение, парестезия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов 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 наблюдалось. Наличие тромбоцитопении может увеличить риск

113909

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

Препарат Темодал® в виде лиофилизата для приготовления раствора для инфузии обеспечивает доставку дозы темозоломида и экспозицию как темозоломида, так и его активного метаболита МТИК эквивалентной дозе препарата Темодал® в капсулах. Нежелательные явления, зарегистрированные в течение двух исследований лекарственной формы 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.

113909

Постмаркетинговый опыт применения

Следующие дополнительные нежелательные явления были зарегистрированы во время постмаркетингового 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 B[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[1]	
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 подкожной клетчатки	
Очень редко:	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона

[1] Частота рассчитана на основании соответствующих клинических исследований

113909

[2] Включая случаи с летальным исходом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Использование препарата в дозах 500, 750, 1000 и 1250 мг/м^2 (суммарная доза на цикл) было оценено клинически у пациентов. Дозолимитирующей токсичностью была гематологическая токсичность, которая отмечалась при приеме любой дозы, но более выраженно — 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 дольше 5 дней (вплоть до 64 дней) в числе других побочных эффектов отмечалось угнетение кроветворения, осложненное или не осложненное инфекцией, в некоторых случаях длительное и выраженное, с летальным исходом.

Лечение. Антидот к препарату Темодал® не известен. Рекомендуется гематологический контроль и при необходимости — симптоматическая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

В отдельном исследовании I фазы назначение темозоломида с ранитидином не приводило к изменениям степени всасывания темозоломида или экспозиции его активного метаболита - МТИК.

На основании популяционного анализа фармакокинетики в исследованиях II фазы совместный прием дексаметазона, прохлорперазина, фенитоина, карбамазепина, ондансетрона, антагонистов H_2-рецепторов или фенобарбитала не изменяет клиренс темозоломида. Совместный прием с вальпроевой кислотой был связан с небольшим, но статистически значимым снижением клиренса темозоломида.

Исследований, направленных на выяснение воздействия темозоломида на метаболизм и выведение других препаратов, не проводилось. В связи с тем, что темозоломид не метаболизируется в печени и слабо связывается с белками, его действие на фармакокинетику других лекарственных средств маловероятно. Применение препарата Темодал® совместно с другими веществами, угнетающими костный мозг, может увеличить вероятность миелосупрессии.

Пациенты детского возраста

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Оппортунистические инфекции и реактивация инфекций

113909

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.

Пневмония, 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

113909

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 препарата Темодал®.

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 препарата Темодал® и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии. Вводить препарат Темодал® 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

113909

Нет клинических данных по применению препарата Темодал® 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 Темодал® и как минимум в течение 6 месяцев после окончания должны использовать надежные методы контрацепции. Перед началом лечения рекомендуется обсудить возможность криоконсервации спермы.

Лактоза

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

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С 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 по 5 мг, 20 мг, 100 мг и 250 мг.

По 5 или 20 капсул во флаконах темного стекла, завинчивающихся пластмассовым колпачком, имеющим вощеный вкладыш из мягкого полиэтилена и уплотнительную прокладку и снабженным устройством, предотвращающим открытие флакона детьми. Во флакон помещают свернутый комок ваты.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 1 капсуле в саше белого цвета из алюминиевой фольги, покрытой изнутри слоем полиэтилена низкой плотности и снаружи слоем полиэтилентерефталата (ПЭТ).

По 1, 5 или 20 саше вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

113909

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

Орион Корпорейшн Орион Фарма, Финляндия

Orion Corporation Orion Pharma, Tengstrominkatu 8, 20360 Turku, Finland

Выпускающий контроль качества:

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия

Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30, B-2220, Heist-op-den-Berg, Belgium

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Павловская, д. 7, стр. 1

г. Москва, Россия, 115093

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» Назарова С.Б.

МЗ РФ ФГБУ НЦЭСМП ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000011

113909