

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Темозоломид, 20 мг, капсулы.

Темозоломид, 100 мг, капсулы.

Темозоломид, 250 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: темозоломид

Темозоломид, 20 мг, капсулы.

Каждая капсула содержит 20 мг темозоломида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, азорубин (см. раздел 4.4.)

Темозоломид, 100 мг, капсулы.

Каждая капсула содержит 100 мг темозоломида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.)

Темозоломид, 250 мг, капсулы.

Каждая капсула содержит 250 мг темозоломида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Темозоломид, 20 мг.

Твердые капсулы размера 2 красного цвета.

Темозоломид, 100 мг.

Твердые капсулы размера 1, корпус белого цвета, крышечка синего цвета.

Темозоломид, 250 мг.

Твердые капсулы размера 0 белого цвета.

Содержимое капсул (всех дозировок) – порошок и/или гранулы от белого или почти белого до светло-желтого с коричневым оттенком или светло-розового цвета. Допускается образование прессованных агломератов/комков цилиндрической формы, легко распадающихся при надавливании.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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 злокачественная меланома - в качестве терапевтического средства первого ряда.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Впервые выявленная мультиформная глиобластома (взрослые пациенты (старше 18 лет))

Первичное лечение проводят в **комбинации с лучевой терапией**. Препарат Темозоломид применяется в дозе 75 мг/м² ежедневно в 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 число нейтрофилов не менее 1500/мкл ($1,5 \times 10^9/\text{л}$),
- количество тромбоцитов - не ниже 100000/мкл ($100 \times 10^9/\text{л}$),
- критерий токсичности (common toxicity criteria - CTC) не выше 1 степени (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 Темозоломид во время комбинированной фазы лечения приведены в Таблице 1.

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

Критерий токсичности	Перерыв в приеме препарата Темозоломид*	Прекращение приема препарата Темозоломид
Абсолютное количество нейтрофилов	$\geq 500/\text{мкл}$ ($\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$), но $< 1500/\text{мкл}$ ($< 1,5 \times 10^9/\text{л}$)	$< 500/\text{мкл}$ ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$)
Количество тромбоцитов	$\geq 10000/\text{мкл}$ ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$), но $< 100000/\text{мкл}$ ($< 100 \times 10^9/\text{л}$)	$< 10000/\text{мкл}$ ($< 10 \times 10^9/\text{л}$)
СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 2	Степень 3 или 4

*Возобновление приема препарата Темозоломид возможно при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное число нейтрофилов не менее 1500/мкл ($1,5 \times$

10⁹/л), число тромбоцитов - не менее 100000/мкл (100×10^9 /л), критерий токсичности (СТС) не выше 1 степени (за исключением алопеции, тошноты и рвоты).

Адьювантная терапия назначается спустя 4 недели после завершения комбинированной терапии и проводится в виде 6 дополнительных циклов.

1 цикл: препарат Темозоломид назначается в дозе 150 мг/м² в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении.

2 цикл: доза препарата Темозоломид может быть увеличена до 200 мг/м² в день, при условии, что при первом цикле лечения выраженность негематологической токсичности (в соответствии со шкалой токсичности СТС) не превышала 2 степени (за исключением алопеции, тошноты и рвоты), при этом абсолютное число нейтрофилов было не менее 1500/мкл ($1,5 \times 10^9$ /л), а число тромбоцитов - не менее 100000/мкл (100×10^9 /л). Если в цикле 2 доза препарата Темозоломид не была увеличена, ее не следует увеличивать и в следующих циклах. Если в цикле 2 доза была 200 мг/м², в такой же суточной дозе препарат назначается и при последующих циклах (при отсутствии токсичности). В каждом цикле прием препарата Темозоломид осуществляют в течение 5 дней подряд с последующим 23-дневным перерывом. Рекомендации по снижению дозы в адьювантной фазе лечения приведены в Таблицах 2 и 3.

На 22 день лечения (21 день после приема первой дозы препарата Темозоломид) необходимо провести исследование крови с подсчетом числа клеток.

Отмену или снижение дозы препарата Темозоломид следует проводить, руководствуясь Таблицей 3.

Таблица 2. Ступени дозирования препарата Темозоломид при адьювантной терапии

Степень	Доза (мг/м ² /день)	Примечание
-1	100	Уменьшение дозы с учетом предшествующей токсичности (см. Таблицу 3)
0	150	Доза во время 1-го цикла
1	200	Доза во время 2 - 6 циклов (при отсутствии токсичности)

Таблица 3. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темозоломид при адьювантной терапии

Критерий токсичности	Уменьшить дозу препарата Темозоломид на 1 ступень (см. Таблицу 2)	Прекращение приема препарата Темозоломид
Абсолютное число нейтрофилов	< 1000/мкл ($<1,0 \times 10^9$ /л)	*
Число тромбоцитов	< 50000/мкл ($<50 \times 10^9$ /л)	*
СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 3	Степень 4*

* Препарат Темозоломид следует отменить, если требуется снижение дозы до <100 мг/м², а также в случае рецидива негематологической токсичности 3 степени (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 Темозоломид назначается в дозе 200 мг/м² 1 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/м² 1 раз в день; во втором цикле доза может быть повышена до 200 мг/м² в день в течение 5 дней при условии, что в 1-й день следующего цикла абсолютное число нейтрофилов не ниже 1500/мкл ($1,5 \times 10^9/\text{л}$), а число тромбоцитов не ниже 100000/мкл ($100 \times 10^9/\text{л}$). Корректировка дозы препарата Темозоломид должна быть основана на токсичности в соответствии с минимальным значением абсолютного количества нейтрофилов или количества тромбоцитов.

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

У пациентов, принимающих препарат Темозоломид может развиваться 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 Темозоломид и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии.

Начинать лечение препаратом Темозоломид можно только при абсолютном числе нейтрофилов $\geq 1500/\text{мкл}$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов $\geq 100000/\text{мкл}$ ($\geq 100 \times 10^9/\text{л}$). 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 число нейтрофилов не станет выше 1500/мкл ($1,5 \times 10^9/\text{л}$), а число тромбоцитов не превысит 100000/мкл ($100 \times 10^9/\text{л}$). При абсолютном числе нейтрофилов менее 1000/мкл ($1,0 \times 10^9/\text{л}$) или тромбоцитов менее 50000/мкл ($50 \times 10^9/\text{л}$) в ходе любого цикла лечения, доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень. Возможные дозы: 100 мг/м², 150 мг/м² и 200 мг/м². Минимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг/м². Длительность лечения составляет максимально 2 года. При появлении признаков прогрессирования заболевания лечение препаратом Темозоломид следует прекратить.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени или почек

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 Темозоломид у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс C) 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.

Дети

Препарат Темозоломид 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.

Способ применения

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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к темозоломиду, дакарбазину (ДТИК) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- выраженная миелосупрессия;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 3-х лет (рецидивирующая или прогрессирующая злокачественная глиома) или до 18 лет (впервые выявленная мультиформная глиобластома или злокачественная меланома).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

Особые указания

Опportunистические инфекции и реактивация инфекций

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

Герпетический менингоэнцефалит

В пострегистрационный 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 норму¹, 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 препарата Темозоломид.

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 Темозоломид и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии. Вводить препарат Темозоломид можно только при абсолютном числе нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. 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 $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и количество тромбоцитов не составит $> 100 \times 10^9/\text{л}$. При абсолютном числе нейтрофилов ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ в ходе любого цикла лечения доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень (на $50 \text{ мг}/\text{м}^2$).

Уровни дозы включают $100 \text{ мг}/\text{м}^2$, $150 \text{ мг}/\text{м}^2$ и $200 \text{ мг}/\text{м}^2$. Минимальная рекомендуемая доза составляет $100 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Особые группы пациентов

Дети

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

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать препарат Темозоломид.

Препарат Темозоломид (в дозировке 20 мг) содержит азорубин. Может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 H₂-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 темозоломида совместно с другими веществами, угнетающими костный мозг, может увеличить вероятность миелосупрессии.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам с репродуктивным потенциалом необходимо рекомендовать использование эффективной контрацепции во время лечения препаратом Темозоломид и в течение не менее 6 месяцев после приема последней дозы. Вследствие потенциального риска генотоксического действия на сперматозоиды необходимо рекомендовать использовать презервативы пациентам-мужчинам с партнершами-женщинами с репродуктивным потенциалом во время лечения препаратом Темозоломид и в течение как минимум 3 месяцев после приема последней дозы. Необходимо рекомендовать пациентам-мужчинам не сдавать сперму во время лечения препаратом Темозоломид и в течение как минимум 3 месяцев после приема последней дозы.

Беременность

Препарат Темозоломид противопоказан беременным женщинам. Пациентки, применяющие препарат, должны быть осведомлены о потенциальной опасности для плода в случае, если беременность наступает во время лечения препаратом Темозоломид. Необходимо сообщить беременным женщинам о потенциальном риске для плода.

Лактация

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

Фертильность

Из-за риска развития необратимого бесплодия на фоне лечения препаратом пациентам мужского пола перед началом лечения в случае необходимости рекомендуется обсудить возможность криоконсервации спермы.

4.7. 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Опыт применения капсул темозоломида 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 и также в виде монотерапии, и часто - при рецидивирующей глиоме. Большинство гематологических нежелательных явлений было зарегистрировано с частотой «часто» или «очень часто» при обоих показаниях (Таблицы 4 и 5), частота результатов лабораторных исследований 3-4 степени приведена после каждой таблицы.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Впервые выявленная мультиформная глиобластома

В Таблице 4 указаны нежелательные реакции, 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	Комбинированная терапия (лучевая + темозоломид)	Адъювантная терапия темозоломидом
-------------------	--	--------------------------------------

класс / Категория частоты	n = 288*	n = 224
Инфекции и инвазии		
Часто	Прочие инфекции, <i>Herpes simplex</i> , раневая инфекция, фарингит, кандидоз слизистой оболочки полости рта	Прочие инфекции, кандидоз слизистой оболочки полости рта
Нечасто		<i>Herpes simplex</i> , <i>Herpes zoster</i> , 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
Эндокринные нарушения		
Нечасто	Синдром Иценко-Кушинга	Синдром Иценко-Кушинга
Нарушения метаболизма 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
Психические нарушения		
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	Головная боль, судороги
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,	Гемиплегия, атаксия, нарушение

	экстрапирамидные расстройства, координации, нарушение походки, гемипарез, атаксия, когнитивные нарушения, дисфазия, нарушение походки, гиперестезия, гипестезия, неврологические расстройства (неуточненные), периферическая нейропатия	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 органа слуха и лабиринта		
Часто	Снижение слуха	Снижение слуха, звон в ушах
Нечасто	Средний отит, звон в ушах, гиперacusия, боль в ухе	Глухота, головокружение, боль в ухе
Нарушения со стороны сердца		
Нечасто	Ощущение сердцебиения	
Нарушения со стороны сосудов		
Часто	Кровоизлияния, отеки, отек ног	Кровоизлияния, тромбоз глубоких вен, отеки ног
Нечасто	Мозговое кровоизлияние, гипертония	Эмболия легочной артерии, отеки, периферические отеки
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Часто	Одышка, кашель	Одышка, кашель
Нечасто	Пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа	Пневмония, синусит, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит
Желудочно-кишечные нарушения		
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	Экфолиация, реакция фотосенсибилизации, нарушение	Эритема, нарушение пигментации, повышенное потоотделение

	пигментации	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной 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 репродуктивной системы и молочных желез		
Нечасто	Импотенция	Вагинальные кровотечения, меноррагия, аменорея, вагинит, боль в молочной железе
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Очень часто	Усталость	Усталость
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
Лабораторные и инструментальные данные		
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.

Описание отдельных нежелательных реакций

Результаты лабораторных исследований

Была зарегистрирована миелосупрессия (нейтропения и тромбоцитопения), которая является известным дозолимитирующим побочным эффектом для большинства цитотоксичных 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 пострегистрационный период применения темозоломида.

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

Системно-органный класс / Категория частоты	Нежелательное явление
Инфекции и инвазии	
Редко	Оппортунистические инфекции, включая пневмонию, вызванную <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Нейтропения или лимфопения (степень 3-4), тромбоцитопения (степень 3-4)
Часто	Панцитопения, анемия (степень 3-4), лейкопения
Нарушения метаболизма и питания	
Очень часто	Анорексия
Часто	Снижение массы тела
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головная боль
Часто	Сонливость, головокружение, парестезии
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто	Одышка
Желудочно-кишечные нарушения	
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 нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто	Усталость
Часто	Лихорадка, астения, дрожь, недомогание, боль, нарушение вкуса
Очень редко	Аллергические реакции, включая анафилаксию, ангионевротический отек

Описание отдельных нежелательных реакций

Результаты лабораторных исследований

Тромбоцитопения и нейтропения 3 или 4 степени были зарегистрированы у 19% и 17% пациентов, соответственно, получавших лечение по поводу злокачественной глиомы. Это привело к госпитализации и/или прекращению лечения темозоломидом в 8% и 4% случаях, 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 кровотечения, а наличие нейтропении или лейкопении может увеличить риск развития инфекции.

Особые группы пациентов

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 $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), (12% по сравнению с 5%), и тромбоцитопении 4 степени тяжести ($< 20 \times 10^9/\text{л}$), (9% по сравнению с 3%). У 400 пациентов с рецидивирующей глиомой нейтропения 4 степени тяжести была зарегистрирована у 8% женщин по сравнению 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.

Дети

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 Темозоломид 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 Темозоломид 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.

Пострегистрационный опыт применения

Следующие дополнительные нежелательные явления были зарегистрированы во время пострегистрационного применения:

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

Системно-органый класс / Категория частоты	Нежелательное явление
Инфекции и инвазии¹	
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 (включая кисты и полипы)	
Очень редко	Миелодиспластический синдром (МДС), вторичные злокачественные новообразования, включая миелолейкоз
Эндокринные нарушения¹	
Нечасто	Несахарный диабет
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень редко	Интерстициальный пневмонит / пневмонит, легочный фиброз, дыхательная недостаточность ²
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей¹	
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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск»

лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

При применении препарата в дозах 500, 750, 1000 и 1250 мг/м² (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 летальным исходом.

Лечение

Антидот темозоломида не известен. Рекомендуется гематологический контроль и при необходимости - симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкилирующие средства; другие алкилирующие средства.

Код АТХ: L01AX03

Механизм действия

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 — метилтриазеноимидазолкарбоксиамида (МТИК). Считается, что цитотоксичность МТИК обусловлена в первую очередь алкилированием гуанина в положении O⁶ и дополнительным алкилированием в положении N⁷. По-видимому, возникающие при этом цитотоксические повреждения включают (запускают) механизм аберрантного восстановления метилового остатка.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

Распределение

Клиренс, объем распределения в плазме и период полувыведения не зависят от дозы.

Темозоломид слабо связывается с белками (12-16%).

Биотрансформация

Через 24 часа после перорального приема приблизительно 5-10% дозы определяется в неизменном виде в моче; остальная часть выводится в виде 4-амино-5-имидазолкарбоксамида гидрохлорида (АИК), темозоломидовой кислоты или неидентифицированных полярных метаболитов.

Элиминация

После перорального приема темозоломида средняя степень выведения кишечником в течение 7 дней составляла 0,8%, что свидетельствует о полном всасывании препарата.

Основной путь выведения темозоломида - через почки.

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.

Дети

У детей показатель AUC выше, чем у взрослых. Максимальная переносимая доза (МПД) у детей и взрослых оказалась одинакова и составила 1000 мг/м² на один цикл лечения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Темозоломид, 20 мг, капсулы

Кремния диоксид коллоидный

Винная кислота

Карбоксиметилкрахмал натрия

Лактоза безводная

Стеариновая кислота

Твердые желатиновые капсулы («Капсугель», Бельгия):

Состав корпуса капсулы:

Титана диоксид
Краситель азорубин
Краситель железа оксид красный
Краситель железа оксид желтый
Желатин

Состав крышечки капсулы:

Титана диоксид
Краситель азорубин
Краситель железа оксид красный
Краситель железа оксид желтый
Желатин

Темозоломид, 100 мг, капсулы

Кремния диоксид коллоидный
Винная кислота
Карбоксиметилкрахмал натрия
Лактоза безводная
Стеариновая кислота

Твердые желатиновые капсулы («Капсугель», Бельгия):

Состав корпуса капсулы:

Титана диоксид
Желатин

Состав крышечки капсулы:

Титана диоксид
Краситель индиготин
Желатин

Темозоломид, 250 мг, капсулы

Кремния диоксид коллоидный
Винная кислота
Карбоксиметилкрахмал натрия
Лактоза безводная
Стеариновая кислота

Твердые желатиновые капсулы («Капсугель», Бельгия):

Состав корпуса капсулы:

Титана диоксид
Желатин

Состав крышечки капсулы:

Титана диоксид
Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 или 20 капсул в банки из полиэтилена, укупороенные крышками из полипропилена с кольцом контроля первого вскрытия или без него, с осушителем или без него. На банку наклеивают этикетку. По 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

При попадании содержимого капсулы (порошка) на кожу или слизистые оболочки их необходимо промыть большим количеством воды.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АРС»

123112, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Пресненский, Пресненская набережная, д. 12, помещ. 16/27

тел. +7 (495) 374 62 84

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ОнкоТаргет»

109316, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 193

тел. +7 (495) 233-01-38

e-mail: info@oncotarget.pro

О развитии нежелательных реакций, связанных с приёмом препарата, сообщать держателю регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

ООО «АРС»

123112, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Пресненский, Пресненская набережная, д. 12, помещ. 16/27

Тел.: 8-800-333-0435

e-mail: pv@pharmrussia.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Темозоломид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.