

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТЕМОЗОЛОМИД, 20 мг, капсулы.
ТЕМОЗОЛОМИД, 100 мг, капсулы.
ТЕМОЗОЛОМИД, 140 мг, капсулы.
ТЕМОЗОЛОМИД, 180 мг, капсулы.
ТЕМОЗОЛОМИД, 250 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: темозоломид.

ТЕМОЗОЛОМИД, 20 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 20 мг темозоломида.

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

ТЕМОЗОЛОМИД, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100 мг темозоломида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий, краситель пунцовый 4R (E124) (см. раздел 4.4).

ТЕМОЗОЛОМИД, 140 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 140 мг темозоломида.

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

ТЕМОЗОЛОМИД, 180 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 180 мг темозоломида.

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

ТЕМОЗОЛОМИД, 250 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 250 мг темозоломида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий, краситель желтый «солнечный закат» (FCF) (E110) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

ТЕМОЗОЛОМИД, 20 мг

Твердые желатиновые капсулы № 2 с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета.

ТЕМОЗОЛОМИД, 100 мг

Твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой красного цвета.

ТЕМОЗОЛОМИД, 140 мг

Твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом белого цвета и крышечкой голубого цвета.

ТЕМОЗОЛОМИД, 180 мг

Твердые желатиновые капсулы № 0 с корпусом белого цвета и крышечкой желтого цвета.

ТЕМОЗОЛОМИД, 250 мг

Твердые желатиновые капсулы № 0 с корпусом белого цвета и крышечкой оранжевого цвета.

Содержимое капсул (для всех дозировок) – порошок от белого до светло-розового или светло-коричневого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ТЕМОЗОЛОМИД показан к применению у взрослых для лечения по показаниям:

- 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.

Препарат ТЕМОЗОЛОМИД показан к применению у взрослых и детей от 3 до 18 лет для лечения по показаниям:

- прогрессирующая или рецидивирующая злокачественная глиома в форме мультиформной глиобластомы или анапластической астроцитомы.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Впервые выявленная мультиформная глиобластома

Первичное лечение проводят в комбинации с лучевой терапией. Препарат ТЕМОЗОЛОМИД применяется в дозе 75 мг/м^2 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 ТЕМОЗОЛОМИД 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 $1,5 \times 10^9/\text{л}$;
- количество тромбоцитов – не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$;
- 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 ТЕМОЗОЛОМИД во время комбинированной фазы лечения даны в таблице 1.

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

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

*Возобновление приема препарата ТЕМОЗОЛОМИД возможно при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное количество нейтрофилов – не ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов – не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, СТС – не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты).

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

Цикл 1: Препарат ТЕМОЗОЛОМИД назначается в дозе $150 \text{ мг}/\text{м}^2$ в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении.

Цикл 2: доза препарата ТЕМОЗОЛОМИД может быть увеличена до $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день, при условии, что при первом цикле лечения выраженность негематологической токсичности (в соответствии со шкалой токсичности СТС) не превышала степени 2 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты), при этом абсолютное количество нейтрофилов было не ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов – не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. Если в цикле 2 доза препарата ТЕМОЗОЛОМИД не была увеличена, ее не следует увеличивать и в следующих циклах. Если в цикле 2 доза была $200 \text{ мг}/\text{м}^2$, в такой же суточной дозе препарат назначается и в следующих 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 даны в таблицах 2 и 3. На 22 день лечения (21 день после приема первой дозы препарата ТЕМОЗОЛОМИД) необходимо провести исследование крови с подсчетом количества клеток. Отмену или снижение дозы препарата ТЕМОЗОЛОМИД следует проводить, руководствуясь таблицей 3.

Таблица 2. Ступени дозирования препарата ТЕМОЗОЛОМИД при адьювантной терапии.

Степень	Доза ($\text{мг}/\text{м}^2/\text{день}$)	Примечание
-1	100	Уменьшение дозы с учетом предшествующей токсичности (см. таблицу 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 ТЕМОЗОЛОМИД при адьювантной терапии.

Критерий токсичности	Уменьшение дозы препарата ТЕМОЗОЛОМИД* на 1 степень (см. таблицу 2)	Прекращение приема препарата ТЕМОЗОЛОМИД
Абсолютное количество нейтрофилов	$< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	*
Количество тромбоцитов	$< 50 \times 10^9/\text{л}$	*
СТС (негематологическая токсичность за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 3	Степень 4*

*Препарат ТЕМОЗОЛОМИД следует отменить, если требуется снижение дозы до $<100 \text{ мг/м}^2$, 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. Распространенная метастазирующая злокачественная меланома

Пациентам, ранее не получавшим химиотерапию, препарат ТЕМОЗОЛОМИД назначается в дозе 200 мг/м^2 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/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 $1,5 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. 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 количестве нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. 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 $1,5 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов не превысит $100 \times 10^9/\text{л}$. При абсолютном количестве 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. 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 применение препарата ТЕМОЗОЛОМИД следует прекратить.

Особые группы пациентов

Лица 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.

Пациенты с печеночной и почечной недостаточностью

Фармакокинетические данные темозоломида у пациентов с нормальной функцией печени были сопоставимы с данными у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью). 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

ТЕМОЗОЛОМИД у данных групп пациентов.

Дети

Прогрессирующая или рецидивирующая злокачественная глиома в форме мультиформной глиобластомы или анапластической астроцитомы

Дети от 3 до 18 лет

Режим дозирования для детей в возрасте от 3 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети от 0 до 3 лет

Безопасность и эффективность препарата ТЕМОЗОЛОМИД у детей в возрасте от 0 до 3 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Распространенная метастазирующая злокачественная меланома

По показанию распространенная метастазирующая злокачественная меланома препарат ТЕМОЗОЛОМИД у детей в возрасте от 0 до 18 лет не применяется.

Способ применения

Препарат ТЕМОЗОЛОМИД принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 ч 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, к дакарбазину (ДТИК) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- выраженная миелосупрессия;
- беременность (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 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 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 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 ч 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

Лица пожилого возраста

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 темозоломидом 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 (для всех дозировок)

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Препарат содержит натрий (для всех дозировок)

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 капсулу, то есть, по сути, «не содержит натрия».

Препарат содержит краситель пунцовый 4R (E124) (для дозировки 100 мг)

Может вызывать аллергические реакции.

Препарат содержит краситель желтый «солнечный закат» (FCF) (E110) (для дозировки 250 мг)

Может вызывать аллергические реакции. Может оказывать отрицательное влияние на активность и внимание детей.

Дети

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

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 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 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 темозоломидом 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 темозоломидом и в течение как минимум 3 месяцев после приема последней дозы. Необходимо рекомендовать пациентам-мужчинам не сдавать сперму во время лечения темозоломидом и в течение как минимум 3 месяцев после приема последней дозы.

Беременность

Темозоломид противопоказан беременным женщинам. Пациентки, применяющие препарат, должны быть осведомлены о потенциальной опасности для плода в случае, если беременность наступает во время лечения темозоломидом. Необходимо сообщить беременным женщинам о потенциальном риске для плода (см. раздел 4.3).

Лактация

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

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, а также при монотерапии, и часто – при рецидивирующей глиоме. Большинство гематологических нежелательных реакций было зарегистрировано с частотой «часто» или «очень часто» при обоих показаниях (таблицы 4 и 5), после каждой таблицы представлена частота изменения лабораторных показателей 3–4 степени тяжести.

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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Впервые выявленная мультиформная глиобlastома

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

Системно-органный класс /Категория частоты	Комбинированная терапия (лучевая + темозоломид) n=288*	Адъювантная терапия темозоломидом n=224
Инфекции и инвазии		
<i>Часто</i>	Прочие инфекции, <i>Herpes simplex</i> , раневая инфекция, фарингит ¹ , кандидоз слизистой оболочки полости рта	Прочие инфекции, кандидоз слизистой оболочки полости рта
<i>Нечасто</i>		<i>Herpes simplex</i> , <i>Herpes zoster</i> , гриппоподобный синдром
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
<i>Часто</i>	Нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения, лейкопения	Фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения
<i>Нечасто</i>	Фебрильная нейтропения, анемия	Лимфопения, петехии
Эндокринные нарушения		
<i>Нечасто</i>	Синдром Иценко-Кушинга	Синдром Иценко-Кушинга
Нарушения метаболизма и питания		
<i>Очень часто</i>	Анорексия	Анорексия
<i>Часто</i>	Гипергликемия, снижение массы тела	Снижение массы тела
<i>Нечасто</i>	Гипокалиемиия, повышение щелочной фосфатазы,	Гипергликемия, повышение массы тела

	повышение массы тела	
Психические нарушения		
<i>Часто</i>	Беспокойство, эмоциональная лабильность, бессонница	Беспокойство, депрессия, эмоциональная лабильность, бессонница
<i>Нечасто</i>	Возбуждение, апатия, поведенческие расстройства, депрессия, галлюцинации	Галлюцинации, амнезия
Нарушения со стороны нервной системы		
<i>Очень часто</i>	Головная боль	Судороги, головная боль
<i>Часто</i>	Судороги, снижение сознания, сонливость, афазия, нарушение равновесия, головокружение, спутанность сознания, расстройство памяти, нарушение концентрации внимания, нейропатия ² , парестезии, расстройство речи, тремор	Гемипарез, афазия, нарушение равновесия, сонливость, спутанность сознания, головокружение, расстройство памяти, нарушение концентрации внимания, дисфазия, неврологические расстройства (неуточненные), нейропатия ² , периферическая нейропатия, парестезии, нарушение речи, тремор
<i>Нечасто</i>	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, сенсорное нарушение
Нарушения со стороны органа зрения		
<i>Часто</i>	Нечеткость зрения	Ограничение поля зрения, нечеткость зрения, диплопия
<i>Нечасто</i>	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		
<i>Часто</i>	Снижение слуха	Снижение слуха, звон в ушах
<i>Нечасто</i>	Средний отит, звон в ушах, гиперacusия, боль в ухе ⁴	Глухота ³ , головокружение, боль в ухе ⁴
Нарушения со стороны сердца		
<i>Нечасто</i>	Сердцебиение	
Нарушения со стороны сосудов		
<i>Часто</i>	Кровоизлияния, отеки ⁵ , отек ног	Кровоизлияния, тромбоз глубоких вен, отеки ног
<i>Нечасто</i>	Мозговое кровоизлияние, гипертония	Эмболия легочной артерии, отеки ⁵ , периферические отеки
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
<i>Часто</i>	Одышка, кашель	Одышка, кашель
<i>Нечасто</i>	Пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа	Пневмония, синусит, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
<i>Очень часто</i>	Запор, тошнота, рвота	Запор, тошнота, рвота
<i>Часто</i>	Стоматит, диарея, боль в	Стоматит, диарея, диспепсия,

	животе, диспепсия, дисфагия	дисфагия, сухость во рту
<i>Нечасто</i>		Вздутие живота, недержание кала, желудочно-кишечные расстройства (неуточненные), гастроэнтерит ⁶ , геморрой
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
<i>Очень часто</i>	Сыпь, алопеция	Сыпь, алопеция
<i>Часто</i>	Дерматит, сухость кожи, эритема, зуд	Сухость кожи, зуд
<i>Нечасто</i>	Экфолиация, реакция фотосенсибилизации, нарушение пигментации	Эритема, нарушение пигментации, повышенное потоотделение
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		
<i>Часто</i>	Мышечная слабость, артралгия	Мышечная слабость, артралгия, мышечно-скелетные боли, миалгия
<i>Нечасто</i>	Миопатия, боль в спине, мышечно-скелетные боли, миалгия	Миопатия, боль в спине
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
<i>Часто</i>	Учащенное мочеиспускание, недержание мочи	Недержание мочи
<i>Нечасто</i>		Дизурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		
<i>Нечасто</i>	Импотенция	Вагинальные кровотечения, меноррагия, аменорея, вагинит, боль в молочной железе
Общие нарушения и реакции в месте введения		
<i>Очень часто</i>	Усталость	Усталость
<i>Часто</i>	Аллергическая реакция, лихорадка, лучевое повреждение ⁷ , отек лица, боль, извращение вкуса	Аллергическая реакция, лихорадка, лучевое повреждение ⁷ , боль, извращение вкуса
<i>Нечасто</i>	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		
<i>Часто</i>	Повышение АЛТ	Повышение АЛТ
<i>Нечасто</i>	Повышение печеночных ферментов, повышение ГГТ, повышение активности АСТ	

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

¹ – включая фарингит, назофарингит, стрептококковый фарингит;

² – включая нейропатию, полинейропатию, периферическую сенсорную нейропатию, периферическую моторную нейропатию;

³ – включая глухоту, глухоту двустороннюю, глухоту нейросенсорную, глухоту одностороннюю;

⁴ – включая боль в ухе, дискомфорт в ухе;

⁵ – включая периферическую отечность;

⁶ – включая гастроэнтерит, вирусный гастроэнтерит;

⁷ – включая лучевое поражение, лучевое поражение кожи.

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 реакции 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 реакциями 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 ч) и либо проходили самостоятельно, либо легко контролировались с помощью стандартной противорвотной терапии. Частота тяжелой тошноты и рвоты составляла 4 %.

В таблице 5 перечислены нежелательные реакции, зарегистрированные при рецидивирующей или прогрессирующей злокачественной глиоме во время клинических исследований и в пострегистрационный период применения темозоломида.

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

Системно-органный класс / Категория частоты	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	
<i>Редко</i>	Опportunистические инфекции, включая панцитопению, вызванную <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
<i>Очень часто</i>	Нейтропения или лимфопения (степень 3–4), тромбоцитопения (степень 3–4)
<i>Нечасто</i>	Панцитопения, анемия (степень 3–4), лейкопения
Нарушения метаболизма и питания	
<i>Очень часто</i>	Анорексия
<i>Часто</i>	Снижение массы тела
Нарушения со стороны нервной системы	
<i>Очень часто</i>	Головная боль
<i>Часто</i>	Сонливость, головокружение, парестезии
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
<i>Часто</i>	Одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
<i>Очень часто</i>	Тошнота, рвота, запор
<i>Часто</i>	Диарея, боль в животе ¹ , диспепсия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
<i>Часто</i>	Сыпь, зуд, алопеция
<i>Очень редко</i>	Многоформная эритема, эритродермия, крапивница, экзантема
Общие нарушения и реакции в месте введения	
<i>Очень часто</i>	Усталость
<i>Часто</i>	Лихорадка, астения, дрожь, недомогание, боль, нарушение вкуса
<i>Очень редко</i>	Аллергические реакции, включая анафилаксию, ангионевротический отек

¹ – включая боль в животе, боль внизу живота, боль вверху живота, дискомфорт в животе.

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 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 % в сравнении с 5 %) и тромбоцитопении 4 степени тяжести ($<20 \times 10^9/\text{л}$), (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.

Пострегистрационный опыт применения

Следующие дополнительные нежелательные реакции были зарегистрированы во время пострегистрационного применения.

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

Системно-органный класс /Категория частоты	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии¹	
Нечасто	Цитомегаловирусная инфекция, реактивация таких инфекций как цитомегаловирус, вирус гепатита В ² , герпетический менингоэнцефалит ² , сепсис ²
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
Очень редко	Миелодиспластический синдром (МДС), вторичные злокачественные новообразования, включая миелолейкоз
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень редко	Длительная панцитопения, апластическая анемия ²
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
Частота неизвестна	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными

	симптомами (DRESS)
--	--------------------

¹ – Частота рассчитана на основании соответствующих клинических исследований.

² – Включая случаи с летальным исходом.

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

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 темозоломида в капсулах.

Нежелательные реакции, 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.

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: 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 — монометилтриазеноимидазолкарбоксамида (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

Темозоломид после приема внутрь быстро всасывается и также быстро выводится из организма с мочой. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается в среднем через 0,5–1,5 ч (самое раннее — через 20 минут) после приема препарата. Прием темозоломида вместе с пищей вызывает снижение C_{max} на 33 % и уменьшение площади под кривой «концентрация–время» (AUC) на 9 %.

Распределение

Темозоломид быстро проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и попадает в спинномозговую жидкость. Клиренс, объем распределения в плазме и T_{1/2} не зависят от дозы. Темозоломид слабо связывается с белками (12–16 %).

Биотрансформация

Через 24 ч 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 с фекалиями в течение 7 дней составляла 0,8 %, что свидетельствует о полном всасывании препарата. Основной путь выведения темозоломида — через почки. Период полувыведения (T_{1/2}) из плазмы составляет примерно 1,8 ч.

Клиренс темозоломида в плазме крови не зависит от возраста, функции почек или курения.

Особые группы пациентов

Фармакокинетический профиль у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) 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

Лактоза безводная

Карбоксиметилкрахмал натрия

Стеариновая кислота

Винная кислота

Кремния диоксид коллоидный

Твердая желатиновая капсула:

Состав корпуса капсулы:

Титана диоксид (E171)

Желатин

Состав крышечки капсулы:

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Индигокармин (E132)

Желатин

ТЕМОЗОЛОМИД, 100 мг, капсулы

Лактоза безводная

Карбоксиметилкрахмал натрия

Стеариновая кислота

Винная кислота

Кремния диоксид коллоидный

Твердая желатиновая капсула:

Состав корпуса капсулы:

Титана диоксид (E171)

Желатин

Состав крышечки капсулы:

Титана диоксид (E171)

Краситель пунцовый 4R (E124)

Краситель железа оксид красный (E172)

Желатин

ТЕМОЗОЛОМИД, 140 мг, капсулы

Лактоза безводная

Карбоксиметилкрахмал натрия

Стеариновая кислота

Винная кислота

Кремния диоксид коллоидный

Твердая желатиновая капсула:

Состав корпуса капсулы:

Титана диоксид (E171)

Желатин

Состав крышечки капсулы:

Титана диоксид (E171)

Индигокармин (E132)

Желатин

ТЕМОЗОЛОМИД, 180 мг, капсулы

Лактоза безводная

Карбоксиметилкрахмал натрия

Стеариновая кислота

Винная кислота

Кремния диоксид коллоидный

Твердая желатиновая капсула:

Состав корпуса капсулы:

Титана диоксид (E171)

Желатин

Состав крышечки капсулы:

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Желатин

ТЕМОЗОЛОМИД, 250 мг, капсулы

Лактоза безводная

Карбоксиметилкрахмал натрия

Стеариновая кислота

Винная кислота

Кремния диоксид коллоидный

Твердая желатиновая капсула:

Состав корпуса капсулы:

Титана диоксид (E171)

Желатин

Состав крышечки капсулы:

Титана диоксид (E171)

Краситель желтый «солнечный закат» FCF (E110)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5 или 20 капсул в полиэтиленовый флакон высокой плотности, укупоренный полипропиленовой крышкой с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

Каждый флакон вместе с листком-вкладышем, помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации 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.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств — членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «ИИХР», Россия
141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1
Тел.: +7 (495) 995-49-41
Электронная почта: iihhr@iihr.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
ООО «ИИХР», Россия
141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1
Тел.: +7 (495) 995-49-41
Электронная почта: iihhr@iihr.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ТЕМОЗОЛОМИД доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.