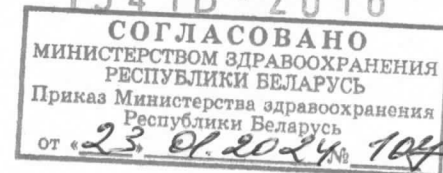


15415-2016



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Темобел, 20 мг, 100 мг, 250 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Темобел, 20 мг, капсулы

Каждая капсула содержит действующее вещество темозоломид – 20 мг.

Темобел, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит действующее вещество темозоломид – 100 мг.

Темобел, 250 мг, капсулы

Каждая капсула содержит действующее вещество темозоломид – 250 мг.

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

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Темобел, 20 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые, белого цвета, номер 2.

Темобел, 100 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые, белого цвета, номер 1.

Темобел, 250 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые белого цвета, номер 0.

Содержимое капсулы – кристаллический порошок от белого или почти белого цвета до светло-розового или светло-желто-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Темобел показан к применению:

- у взрослых пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой в составе комбинированного лечения с применением лучевой терапии (ЛТ) и последующей монотерапией;
- у детей в возрасте от 3 лет и взрослых пациентов со злокачественной глиомой в форме мультиформной глиобластомы или анапластической астроцитомы, при наличии рецидива или прогрессирования заболевания после стандартной терапии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение лекарственным препаратом Темобел следует проводить под контролем квалифицированного специалиста, имеющего опыт лечения опухолей головного мозга. Следует рассмотреть возможность назначения противорвотных препаратов (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Взрослые пациенты с впервые выявленной мультиформной глиобластомой

Препарат Темобел применяют в комбинации с фокальной лучевой терапией (комбинированная фаза), после которой проводят 6 циклов монотерапии темозоломидом (фаза монотерапии).

Комбинированная фаза

Препарат Темобел принимают в дозе 75 мг/м² ежедневно в течение 42 дней

одновременно с проведением фокальной лучевой терапии (60 Гр применяются в 30 фракциях). Снижение дозы не рекомендуется; однако **еженедельно** следует рассматривать вопрос об отсрочке или прекращении приема темозоломида в зависимости от гематологических и негематологических критериев токсичности.

Прием препарата Темобел можно продолжать на протяжении всего 42-дневного периода комбинированного лечения (до 49 дней), если соблюдаются все перечисленные ниже условия:

- абсолютное количество нейтрофилов (АКН) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$;
- количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$;
- критерии общей токсичности (КОТ): негематологическая токсичность ≤ 1 -й степени (за исключением алопеции, тошноты и рвоты).

Во время лечения еженедельно следует выполнять общий анализ крови. Применение темозоломида (ТМЗ) во время комбинированной фазы лечения следует временно прерывать или полностью прекращать в соответствии с гематологическими и негематологическими критериями токсичности, указанными в Таблице 1.

Таблица 1. Прерывание или прекращение приема препарата Темобел во время комбинированной терапии (Темобел + лучевая терапия)

Токсичность	прерывание ТМЗ ^а	прекращение ТМЗ
Абсолютное количество нейтрофилов	$\geq 0,5$ и $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}$
Количество тромбоцитов	≥ 10 и $< 100 \times 10^9/\text{л}$	$< 10 \times 10^9/\text{л}$
КОТ: негематологическая токсичность (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	КОТ степень 2	КОТ степень 3 или 4

^а — лечение с одновременным применением темозоломида можно продолжать при соответствии всем нижеперечисленным условиям: абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$; КОТ негематологической токсичности ≤ 1 -й степени (за исключением алопеции, тошноты и рвоты).

Монотерапия

Через 4 недели после завершения комбинированной фазы лечения ТМЗ + лучевая терапия, проводят 6 циклов монотерапии темозоломидом. Доза во время цикла 1 (адьювантный цикл) составляет $150 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в сутки в течение 5 дней с последующими 23 днями без приема препарата. Доза препарата ТМЗ для цикла 2 повышается до $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки, если КОТ: негематологическая токсичность во время цикла 1 составляла ≤ 2 степени (за исключением алопеции, тошноты и рвоты), абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. Если повышение дозы не произошло в цикле 2, в последующих циклах дозу также не повышают. Доза $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки в течение первых 5 дней каждого следующего цикла остается, за исключением случаев развития токсичности. Снижение дозы или отмену препарата Темобел во время адьювантной терапии следует проводить согласно таблицам 2 и 3.

Во время лечения следует выполнить общий анализ крови на 22-й день (21-й день после приема первой дозы ТМЗ). Отмену или снижение дозы препарата Темобел следует проводить, руководствуясь таблицей 3.

Таблица 2. Доза препарата ТМЗ для монотерапии

Уровень дозы	ТМЗ доза ($\text{мг}/\text{м}^2/\text{день}$)	Примечание
-1	100	Снижение при предварительной токсичности
0	150	Доза во время цикла 1
1	200	Доза во время циклов 2-6 при отсутствии токсичности

Таблица 3. Снижение дозы или отмена препарата ТМЗ при монотерапии

Токсичность	Снижение дозы на 1 уровень ^a	Отмена ТМЗ
Абсолютное количество нейтрофилов	$<1,0 \times 10^9/\text{л}$	См. примечание ^b
Количество тромбоцитов	$<50 \times 10^9/\text{л}$	См. примечание ^b
КОТ: негематологическая токсичность (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	КОТ степень 3	КОТ степень 4 ^b

^a – уровень дозы ТМЗ, указанный в таблице 2;

^b – прием препарата Темобел следует отменить, если требуется снижение дозы до $<100 \text{ мг/м}^2$ в сутки, а также в случае рецидива негематологической токсичности степени 3 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты) после снижения дозы.

- уровень дозы -1 (100 мг/м^2) всегда вызывает неприемлемую токсичность
- такая же негематологическая токсичность 3 степени (за исключением алопеции, тошноты, рвоты) после снижения дозы.

Взрослые пациенты и дети в возрасте 3 лет и старше с рецидивом или прогрессированием глиомы

Цикл лечения составляет 28 дней. Пациентам, которым ранее не проводилась химиотерапия, темозоломид назначают перорально в дозе 200 мг/м^2 1 раз/сут на протяжении 5 дней, с последующим 23-дневным периодом без лечения (в общем, 28 дней). Для пациентов, которым ранее проводилась химиотерапия, начальная доза составляет 150 мг/м^2 1 раз/сут; во втором цикле доза может быть повышена до 200 мг/м^2 1 раз/сут на протяжении 5 дней при отсутствии гематологической токсичности (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Дети

Пациентам в возрасте 3 лет и старше темозоломид можно назначать только при рецидиве или прогрессировании злокачественной глиомы. Опыт применения у детей данной возрастной категории очень ограничен (см. разделы 4.4 и 5.1). Данные по безопасности и эффективности темозоломида у детей в возрасте младше 3 лет отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек или печени

У пациентов с нормальной функцией печени и пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени тяжести фармакокинетика темозоломида сопоставима. Нет данных относительно применения темозоломида у пациентов с тяжелой формой нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) или с нарушением функции почек. Исходя из фармакокинетических свойств темозоломида, маловероятно, что будет необходимым снижение дозы для пациентов с тяжелой формой нарушения функции печени или с нарушением функции почек любой степени тяжести. Однако следует соблюдать меры предосторожности при применении темозоломида у этих пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Исходя из популяционного фармакокинетического анализа относительно пациентов в возрасте 19-78 лет, клиренс темозоломида не изменяется в зависимости от возраста. Однако у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) может быть более высоким риск возникновения нейтропении и тромбоцитопении (см. раздел 4.4).

Способ применения

Препарат Темобел принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды, не открывая и не разжевывая. Если после приема дозы возникает рвота, не следует принимать вторую дозу в тот же день.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- гиперчувствительность к дакарбазину (ДТИК);
- выраженная миелосупрессия (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Оппортунистические инфекции и реактивация инфекций

При терапии темозоломидом наблюдались случаи оппортунистических инфекций (таких как, пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*) и реактивация инфекций (таких как, вирусный гепатит В и цитомегаловирусная инфекция) (см. раздел 4.8).

Герпетический менингоэнцефалит

У пациентов, получавших темозоломид в сочетании с лучевой терапией, сообщалось о случаях герпетического менингоэнцефалита (включая случаи с летальным исходом), в том числе в случае сопутствующего введения стероидов.

Пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*

Пациенты, получавшие одновременно темозоломид и лучевую терапию в экспериментальном исследовании по удлинённой 42-дневной схеме лечения, имели особый риск развития пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*. Поэтому следует проводить профилактику пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, у всех пациентов, получающих одновременно темозоломид и лучевую терапию по 42-дневной схеме (максимально 49 дней), независимо от количества лимфоцитов. Если возникает лимфопения, необходимо продолжать профилактику до тех пор, пока лимфопения не достигнет степени ≤ 1 .

Частота развития пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, может быть выше, если темозоломид применяют по более длительной схеме лечения. Всех пациентов, получающих темозоломид, и в особенности пациентов, принимающих стероидные препараты, следует тщательно обследовать относительно развития пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, независимо от схемы лечения. Сообщалось о случаях дыхательной недостаточности со смертельным исходом при приеме темозоломида, в частности в сочетании с дексаметазоном или другими стероидами.

Вирусный гепатит В

Имеются сведения о реактивации вируса гепатита В, который в некоторых случаях может приводить к летальному исходу. Необходимо получить консультацию соответствующих специалистов перед началом терапии темозоломидом пациентов с положительным результатом серологических тестов на наличие вируса гепатита В, включая пациентов с заболеванием в активной фазе. Во время терапии пациент должен находиться под врачебным контролем.

Гепатотоксичность

Имеются сообщения о случаях повреждения печени, включая печеночную недостаточность с летальным исходом у пациентов, принимавших темозоломид. Перед началом каждого курса лечения, для определения исходного состояния, следует определить показатели функции печени. Если показатели имеют отклонения от нормы, врачу следует оценить соотношение польза/риск, включая риск развития печеночной недостаточности с летальным исходом, до начала лечения у таких пациентов. В середине 42-дневного цикла лечения необходимо повторно провести контроль функции печени. Необходимо контролировать функцию печени у всех пациентов после окончания каждого курса терапии. Необходимо оценить соотношение польза/риск для продолжения лечения у пациентов со значительными отклонениями функции печени. Гепатотоксичность может проявиться через несколько недель и более после окончания курса лечения темозоломидом.

Злокачественные новообразования

Очень редко сообщалось о случаях миелодиспластического синдрома или вторичных злокачественных новообразованиях, включая миелоидный лейкоз (см. раздел 4.8).

Антиэметическая терапия

Тошнота и рвота очень часто ассоциируются с применением темозоломида. Противорвотную терапию можно проводить до и после применения темозоломида.

Взрослые пациенты с впервые диагностированной мультиформной глиобластомой

Профилактику рвоты рекомендуется проводить перед приемом первой дозы в фазе комбинированного лечения и настоятельно рекомендуется проводить на протяжении фазы монотерапии.

Пациенты с рецидивом или прогрессированием глиомы

Противорвотная терапия может быть необходима пациентам, у которых наблюдалась тяжелая рвота (3-й или 4-й степени) в предыдущих циклах лечения.

Лабораторные показатели

У пациентов, получавших темозоломид, может развиваться миелосупрессия, включая длительную панцитопению, которая может приводить к апластической анемии, которая в нескольких случаях приводила к летальному исходу. Оценка некоторых случаев была осложнена применением сопутствующих препаратов, вызывающих апластическую анемию, среди которых были карбамазепин, фенитоин и сульфаметоксазол/триметоприм.

Перед применением препарата лабораторные показатели должны соответствовать следующим требованиям: абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1.5 \times 10^9/\text{л}$ и количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. На 22-й день (через 21 день после приема первой дозы) или в течение 48 часов после этого дня и еженедельно необходимо выполнять развернутый анализ крови, до достижения абсолютного количества нейтрофилов $> 1.5 \times 10^9/\text{л}$ и количества тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$. Если абсолютное количество нейтрофилов снижается до $< 1.0 \times 10^9/\text{л}$ или количество тромбоцитов до $< 50 \times 10^9/\text{л}$ в любом цикле лечения, в течение следующего цикла следует снизить дозу на один уровень. Уровни дозы включают 100 мг/м², 150 мг/м² и 200 мг/м². Минимальная рекомендованная доза составляет 100 мг/м².

Дети

Нет клинических данных по применению темозоломида у детей младше 3 лет. Опыт применения препарата у детей старшего возраста и подростков ограничен (см. разделы 4.2 и 5.1).

Пациенты пожилого возраста (старше 70 лет)

Пожилые пациенты подвергаются более высокому риску развития нейтропении и тромбоцитопении по сравнению с более молодыми пациентами, поэтому требуется особая осторожность при назначении темозоломида пожилым пациентам.

Пациенты женского пола

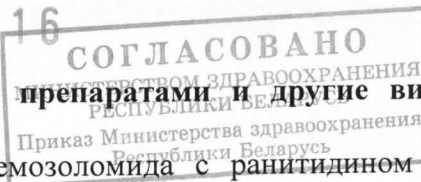
Женщины репродуктивного возраста должны применять эффективные методы контрацепции во время лечения темозоломидом и в течение не менее 6 месяцев после его прекращения, чтобы избежать наступления беременности во время лечения препаратом Темобел.

Пациенты мужского пола

Мужчинам, которым назначается лечение с Темобелом, следует разъяснить необходимость воздержания от зачатия ребенка в течение не менее 3 месяцев после получения последней дозы препарата, а также возможность криоконсервации спермы перед началом лечения (см. раздел 4.6).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата

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



4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В отдельном исследовании фазы I применение темозоломида с ранитидином не приводило к изменению степени абсорбции темозоломида или экспозиции его активного метаболита - монометил триазеноимидазол карбоксамида (МТИК).

Назначение темозоломида с пищей приводило к снижению $C_{\max}$ на 33% и уменьшению площади под кривой AUC на 9%, поэтому рекомендовано назначение темозоломида вне приёмов пищи.

На основании анализа популяционной фармакокинетики, проводившегося в исследованиях фазы II, клиренс темозоломида не изменяется при одновременном применении с дексаметазоном, прохлорперазином, фенитоином, карбамазепином, ондансетроном, антагонистами H_2 -рецепторов или фенobarбиталом. Одновременное применение с вальпроевой кислотой вызывает слабо выраженное, но статистически значимое снижение клиренса темозоломида.

Исследования по определению влияния темозоломида на метаболизм или выведение других препаратов не проводились. Однако, поскольку темозоломид не метаболизируется в печени и демонстрирует слабую связь с белками, его влияние на фармакокинетику других лекарственных средств маловероятно (см. раздел 5.2).

Использование темозоломида в комбинации с другими препаратами, подавляющими функцию костного мозга, может повышать вероятность миелосупрессии.

Детская популяция

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата у беременных женщин отсутствуют. В доклинических исследованиях наблюдались тератогенность и/или фетальная токсичность у крыс и кроликов при введении темозоломида в дозе 150 мг/м^2 (см. раздел 5.3). Если необходимо применение препарата в период беременности, пациентку следует проинформировать о потенциальном риске для плода.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли темозоломид в грудное молоко, поэтому кормление грудью во время лечения следует прекратить.

Фертильность

Женщины репродуктивного возраста должны применять эффективные методы контрацепции во время лечения темозоломидом и в течение не менее 6 месяцев после его прекращения.

Мужская фертильность

Темозоломид обладает генотоксическим действием. Мужчины репродуктивного возраста, получающие препарат, должны применять эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 3 месяцев после получения последней дозы препарата.

Перед началом лечения рекомендуется обсудить возможность криоконсервации спермы, учитывая вероятность необратимого бесплодия, развивающегося из-за терапии препаратом темозоломид.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Темозоломид оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами в связи с возможным развитием утомляемости и сонливости (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Опыт применения в клинических исследованиях

У пациентов, получавших темозоломид в клинических испытаниях, наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота, рвота, запор, анорексия, головная боль, усталость, судороги и сыпь. Большинство гематологических нежелательных реакций были зарегистрированы как частые; частота отклонения лабораторных показателей 3-4 степени тяжести представлена после таблицы.

У пациентов с рецидивирующей или прогрессирующей глиомой тошнота (43%) и рвота (36%), как правило, были 1 или 2 степени тяжести (0–5 эпизодов рвоты в течение 24 часов) и самостоятельно исчезали, либо легко контролировались стандартной противорвотной терапией. Частота возникновения сильной тошноты и рвоты составила 4%.

Перечень нежелательных реакций в виде таблицы

Нежелательные реакции, наблюдаемые во время клинических и пост-маркетинговых исследованиях темозоломида, перечислены в таблице ниже внутри каждого системно-органный класса в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их встречаемости.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных частоту оценить невозможно).

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	Инфекции, опоясывающий лишай, фарингит ^a , кандидоз полости рта	часто
	Оппортунистическая инфекция (включая ПЦП), сепсис [†] , герпетический менингоэнцефалит [†] , ЦМВ-инфекция, реактивация ЦМВ, вирусный гепатит В [†] , простой герпес, реактивация инфекции, раневая инфекция, гастроэнтерит ^b	нечасто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Миелодиспластический синдром (МДС), вторичные злокачественные новообразования, включая миелолейкоз	нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Фебрильная нейтропения, нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения, лейкопения, анемия	часто
	Длительная панцитопения, апластическая анемия [†] , панцитопения, петехии	нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергическая реакция	часто
	Анафилаксия	нечасто
Эндокринные нарушения	Кушингоид ^c	часто
	Несахарный диабет	нечасто
Нарушения метаболизма и	Анорексия	очень часто
	Гипергликемия	часто

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
питания	Гипокалиемия, повышение щелочной фосфатазы	нечасто
Психические нарушения	Ажитация, амнезия, депрессия, тревожное расстройство, спутанность сознания, бессонница	часто
	Расстройство поведения, эмоциональная лабильность, галлюцинации, апатия	нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Судороги, гемипарез, афазия/дисфазия, головная боль	очень часто
	Атаксия, нарушение равновесия, нарушение когнитивных функций, нарушение концентрации внимания, снижение сознания, головокружение, гипестезия, нарушения памяти, неврологические расстройства, нейропатия ^d , парестезии, сонливость, нарушение речи, изменение вкуса, тремор	часто
	Эпилептический статус, гемиплегия, экстрапирамидные расстройства, паросмия, нарушение походки, гиперестезия, нарушение чувствительности, нарушение координации	нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	Гемианопсия, нечеткость зрения, нарушение зрения ^e , дефект поля зрения, диплопия, боль в глазах	часто
	Снижение остроты зрения, сухость глаз	нечасто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Глухота ^f , головокружение, шум в ушах, боль в ушах ^g	часто
	Снижение слуха, гиперacusия, средний отит	нечасто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечение, эмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, артериальная гипертензия	часто
	Кровоизлияние в мозг, гиперемия, приливы	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Пневмония, одышка, синусит, бронхит, кашель, инфекция верхних дыхательных путей	часто
	Дыхательная недостаточность [†] , пневмония/интерстициальная пневмония, фиброз легких, заложенность носа	нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея, запор, тошнота, рвота	очень часто
	Стоматит, боль в области живота ^h , диспепсия, дисфагия	часто
	Вздутие живота, недержание стула, желудочно-кишечное расстройство, геморрой, сухость во рту	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Печеночная недостаточность [†] , поражение печени, гепатит, холестаз, гипербилирубинемия	нечасто

15415-2016

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Показ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, алоpecia	очень часто
	Эритема, сухость кожи, зуд	часто
	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек, мультиформная эритема, эритродермия, шелушение кожи, реакция фотосенсибилизации, крапивница, экзантема, дерматит, повышенное потоотделение, аномальная пигментация	нечасто
	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)	частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миопатия, мышечная слабость, артралгия, боль в спине, скелетно-мышечная боль, миалгия	часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Учащенное мочеиспускание, недержание мочи	часто
	Дизурия	нечасто
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Вагинальное кровотечение, меноррагия, аменорея, вагинит, боль в груди, импотенция	нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	очень часто
	Лихорадка, гриппоподобные симптомы, астения, недомогание, боль, отеки, периферические отеки ⁱ	часто
	Ухудшение состояния, скованность, отек лица, изменение цвета языка, жажда, нарушения со стороны зубов	нечасто
Лабораторные и инструментальные исследования	Повышение активности печеночных ферментов ^j , потеря веса, увеличение веса	часто
	Повышение гамма-глутамилтрансферазы	нечасто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Лучевое поражение ^k	часто

^a включая фарингит, носоглоточный фарингит, стрептококковый фарингит

^b включая гастроэнтерит, вирусный гастроэнтерит

^c включая кушингоид, синдром Кушинга

^d включая невропатию, периферическую невропатию, полиневропатию, периферическую сенсорную невропатию, периферическую моторную невропатию

^e включая нарушения зрения, заболевания глаз

^f включая глухоту, двустороннюю глухоту, нейросенсорную глухоту, одностороннюю глухоту

^g включая боль в ухе, дискомфорт в ухе

- 15/15-2016
- h включая боль в животе, боль внизу живота, боль в верхней части живота, дискомфорт в животе
 - i включая периферические отеки
 - j включая повышение показателей функции печени, повышение аланинаминотрансферазы, повышение аспартатаминотрансферазы, повышение уровня печеночных ферментов
 - k включая радиационное поражение, радиационное поражение кожи
 - † включая случаи со смертельным исходом

Впервые выявленная мультиформная глиобластома

Лабораторные показатели

Миелосупрессия (нейтропения и тромбоцитопения), связанная с применением химиопрепаратов, в том числе темозоломида, является дозолимитирующим критерием. На этапе комбинированной терапии и в ходе монотерапии темозоломидом нейтропения 3-4 степени была выявлена у 8% пациентов, тромбоцитопения 3-4 степени – у 14 % пациентов.

Злокачественная глиома при наличии рецидива или прогрессирования заболевания

Лабораторные показатели

Тромбоцитопения и нейтропения 3 или 4 степени были отмечены у 19 % и 17 % пациентов, получавших лечение по показанию злокачественная глиома, соответственно. Это приводило к госпитализации (8 % случаев) или прерыванию лечения темозоломидом (4 % случаев). Миелосупрессия была предсказуема (уже на ранних стадиях, обычно в течение нескольких начальных циклов с пиком падения между 22 и 28 днями) с быстрым восстановлением, как правило, 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.

Пол

В популяционный фармакокинетический анализ данных клинических исследований были включены 101 женщина и 169 мужчин, для которых были доступны данные о минимальном количестве нейтрофилов, и 110 женщин, и 174 мужчины, для которых были доступны данные о минимальном количестве тромбоцитов. В первом цикле терапии у женщин в сравнении с мужчинами наблюдались более высокие показатели нейтропении 4 степени ($AKH < 0,5 \times 10^9/л$), 12% к 5%, и тромбоцитопении ($< 20 \times 10^9/л$), 9% к 3%. У 400 пациентов с рецидивирующей глиомой в первом цикле терапии нейтропения 4-й степени возникла у 8% женщин и у 4% мужчин, тромбоцитопения 4-й степени – у 8% женщин и у 3% мужчин. В исследовании с 288 пациентами с впервые диагностированной мультиформной глиобластомой в первом цикле терапии частота возникновения нейтропении 4 степени была 3% женщин и 0% мужчин, тромбоцитопении 4 степени – 1% женщин и 0% мужчин.

Дети

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь
Адрес: 220037, Минск, пер. Товарищеский, 2а
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Телефон: +375 (17) 242-00-29
Факс: +375 (17) 242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Имеются клинические данные применения препарата темозоломида в дозах 500, 750, 1000, 1250 мг/м² (суммарная доза, полученная за 5-дневный цикл лечения). Дозолимитирующей токсичностью была гематологическая токсичность, которая наблюдалась при приеме любой дозы, но была более выражена при более высоких дозах. Описан единичный случай передозировки 10000 мг (суммарная доза за один цикл в течение 5 дней), проявлениями передозировки были панцитопения, пирексия, полиорганная недостаточность и летальный исход. Так же имеются данные о пациентах, которые принимали темозоломид более 5 дней (до 64 дней), что приводило к таким проявлениям как, подавление деятельности костного мозга, осложненное или не осложненное инфекцией, которое в некоторых случаях было тяжелым и продолжительным, что привело к летальному исходу.

Лечение: рекомендуется гематологическое обследование и при необходимости – симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые препараты. Другие алкилирующие средства.

Код АТХ: L01AX03.

Механизм действия

Темозоломид представляет собой производное триазена, которое при физиологических значениях pH подвергается быстрому химическому превращению с образованием активного соединения – монометилтриазеноимидазолкарбоксиамида (МТИК). Цитотоксичность МТИК, вероятно, обусловлена главным образом алкилированием гуанина в положении О⁶ и дополнительным алкилированием в положении N⁷. Цитотоксическое повреждение, которое развивается впоследствии, скорее всего, запускает механизм аберрантного восстановления метилированной ДНК.

Клиническая эффективность и безопасность

Недавно диагностированная мультиформная глиобластома

573 пациента были рандомизированы для получения либо темозоломид (ТМЗ) + лучевая терапия (ЛТ) (n = 287), либо только ЛТ (n = 286). Пациенты в группе ТМЗ + ЛТ получали ТМЗ (75 мг/м²) один раз в день, начиная с первого дня ЛТ до последнего дня ЛТ, в течение 42 дней (максимум 49 дней). За этим следовала монотерапия ТМЗ (150-200 мг/м²) в 1-5 дни каждого 28-дневного цикла в течение до 6 циклов, начиная через 4 недели после окончания комбинированной терапии. Пациенты в контрольной группе получали только ЛТ. Профилактика пневмоцистной пневмонии (РСР) требовалась во время ЛТ и комбинированной терапии ТМЗ.

ТМЗ в последующей фазе применялся в качестве терапии спасения у 161 пациента из 282 (57%) в группе, получавшей только ЛТ, и у 62 пациентов из 277 (22%) в группе ТМЗ + ЛТ.

Отношение рисков (ЧСС) для общей выживаемости составило 1,59 (95% ДИ для ЧСС = 1,33-1,91) с логранговым критерием p < 0,0001 в пользу кривой ТМЗ. Предполагаемая вероятность выживания в течение 2 лет и более (26% к 10%) была выше для группы ТМЗ + ЛТ. Добавление сопутствующей терапии ТМЗ к ЛТ с последующей монотерапией ТМЗ

15415-2016

при лечении пациентов с недавно диагностированной мультиформной глиобластомой продемонстрировало статистически значимое улучшение общей выживаемости (OS) по сравнению с одной только ЛТ (см. рис. 1).

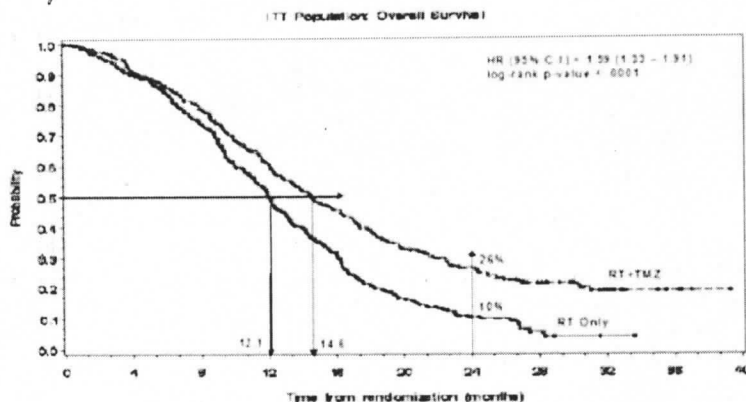


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера для общей выживаемости (выборка «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению»)

Результаты исследования не согласовались в случае подгруппы пациентов с плохим общим состоянием (ВОЗ PS = 2, $n = 70$), где общая выживаемость и время до прогрессирования были одинаковыми. Тем не менее, в этой группе пациентов отсутствовали какие-либо неприемлемые риски.

Рецидивирующая или прогрессирующая злокачественная глиома

Данные клинической эффективности у пациентов с мультиформной глиобластомой (статус по индексу Карновского [KPS] ≥ 70), прогрессирующей или рецидивирующей после операции и ЛТ, основаны на двух клинических испытаниях с пероральным приемом TMZ. Одно из них представляло собой несравнительное исследование у 138 пациентов (29% проходили предварительную химиотерапию), а другое – рандомизированное исследование с активным контролем TMZ и прокарбазина у 225 пациентов (67% ранее проходили химиотерапию на основе препаратов нитрозомочевины). В обоих исследованиях первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS), определяемая с помощью MPT или неврологического ухудшения. В несравнительном исследовании PFS через 6 месяцев составила 19%, медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 2,1 месяца, а медиана общей выживаемости – 5,4 месяца. Коэффициент объективного ответа (ORR), основанный на данных MPT, составил 8%.

В рандомизированном исследовании с активным контролем PFS через 6 месяцев была значительно выше для TMZ, чем для прокарбазина (21% к 8%, соответственно – хи-квадрат, $p = 0,008$) со средним значением PFS 2,89 и 1,88 месяца, соответственно (логранговый критерий, $p = 0,0063$). Медиана выживаемости составила 7,34 и 5,66 месяцев для TMZ и прокарбазина, соответственно (логранговый критерий, $p = 0,33$). Через 6 месяцев доля выживших пациентов была значительно выше в группе TMZ (60%) по сравнению с группой, получавшей прокарбазин (44%) (хи-квадрат, $p = 0,019$). У пациентов с предшествующей химиотерапией преимущество было показано у пациентов со статусом по индексу Карновского ≥ 80 .

Данные по времени до ухудшения неврологического статуса были в пользу TMZ по сравнению с прокарбазином, так же, как и данные по времени до ухудшения работоспособности (снижение до KPS < 70 или снижение по крайней мере на 30 пунктов). Среднее время до прогрессирования в этих конечных точках составляло на от 0,7 до 2,1 месяца дольше для TMZ, чем для прокарбазина (логранговый критерий, $p = < 0,01$ до 0,03).

Рецидивирующая анапластическая астроцитома

В многоцентровом проспективном исследовании II фазы, в котором оценивали безопасность и эффективность перорального приема ТМЗ при лечении пациентов с первым рецидивом анапластической астроцитомы, 6-месячная PFS составила 46%. Медиана PFS составила 5,4 месяца. Медиана общей выживаемости составила 14,6 мес. Частота ответов, основанная на общей обзорной оценке, составляла 35% (13 ПО и 43 ЧО) для выборки пациентов, включенных в исследование, $n = 162$. У 43 пациентов отмечена стабилизация заболевания. 6-месячная выживаемость без событий для выборки пациентов составила 44% при медианной выживаемости без событий 4,6 месяца, что было аналогично результатам для выживаемости без прогрессирования заболевания. Для соответствующей гистологической популяции результаты эффективности были аналогичными. Достижение объективного радиологического ответа или поддержание статуса без прогрессирования было тесно связано с сохранением или улучшением качества жизни.

Детская популяция

Пероральное введение ТМЗ было изучено у педиатрических пациентов (возраст 3-18 лет) с рецидивирующей глиомой ствола мозга или рецидивирующей астроцитомой высокой степени по схеме ежедневного приема в течение 5 дней каждые 28 дней. Толерантность к ТМЗ была аналогична таковой у взрослых.

5.2 Фармакокинетические свойства

Темозоломид спонтанно гидролизуетсЯ при физиологическом значении pH первоначально в активное вещество 3-метил-(триазен-1-ил) имидазол-4-карбоксамид (МТИК). МТИК спонтанно гидролизуетсЯ до 5-амино-имидазол-4-карбоксамида (АИК), известное промежуточное соединение, встречающееся при биосинтезе пуринов и нуклеиновых кислот, и в метилгидразин, который считается активной алкилирующей формой. Предположительно цитотоксичность МТИК обусловлена, прежде всего, алкилированием ДНК, главным образом, в положениях O⁶ и N⁷ гуанина. Экспозиция МТИК и АИК относительно AUC ТМЗ составляет ~ 2,4% и 23% соответственно. *In vivo* t_{1/2} МТИК было аналогично ТМЗ – 1,8 часа.

Абсорбция

Темозоломид после приема внутрь быстро всасывается, максимальная концентрации достигается через 20 мин после приема (среднее время от 0,5 до 1,5 часов). После приема внутрь темозоломида, меченного ¹⁴C, средняя степень выведения изотопа ¹⁴C с калом в течение 7 дней составляла 0,8%, что свидетельствует о полном всасывании темозоломида.

Распределение

ТМЗ слабо связывается с белками (от 10% до 20%), и, таким образом, не ожидается, что он будет взаимодействовать с соединениями с высоким содержанием белка.

Исследования ПЭТ у людей и доклинические данные показывают, что ТМЗ быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в спинномозговую жидкость. Проникновение в спинномозговую жидкость было подтверждено у одного пациента; экспозиция в спинномозговой жидкости, с учетом AUC ТМЗ, составляла приблизительно 30% от таковой в плазме, что согласуется с данными исследований на животных.

Элиминация

Период полувыведения из плазмы составляет примерно 1,8 часов. Основной путь выведения ¹⁴C-темозоломида – через почки. Через 24 часа после перорального приема приблизительно 5-10 % дозы определяется в неизмененном виде в моче; остальная часть выводится в виде темозоломидной кислоты, 5-аминоимидазол-4-карбоксамида (АИК) или в виде неидентифицированных полярных метаболитов.

Концентрации в плазме увеличиваются в зависимости от дозы. Плазменный клиренс, объем распределения и период полураспада не зависят от дозы.

Особые группы пациентов

Анализ популяционной фармакокинетики ТМЗ показал, что клиренс ТМЗ в плазме не зависит от возраста, функции почек или употребления табака. В отдельном фармакокинетическом исследовании плазменные фармакокинетические профили у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью были сходны с таковыми у пациентов с нормальной функцией печени.

У детей АUC были выше, чем у взрослых пациентов; однако максимальная переносимая доза (МПД) составляла 1000 мг/м² на цикл лечения как у детей, так и у взрослых.

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования токсичности в течение одного цикла (5 дней, 23 дня без лечения), 3 и 6 циклов проводили на крысах и собаках. Основными мишенями токсического воздействия были костный мозг, лимфоретикулярная система, яички, желудочно-кишечный тракт, и при более высоких дозах, которые были летальны для 60%-100% крыс и собак, происходила дегенерация сетчатки. Большая часть токсических изменений были обратимыми, за исключением неблагоприятных явлений со стороны мужской репродуктивной системы и дегенерации сетчатки. Тем не менее, поскольку дозы, связанные с дегенерацией сетчатки, находились в диапазоне летальных доз, и в клинических исследованиях не наблюдалось сопоставимого эффекта, этот вывод не считался имеющим клиническую значимость.

Темозоломид является эмбриотоксическим, тератогенным и генотоксическим алкилирующим агентом. Темозоломид более токсичен для крыс и собак, чем для людей, и терапевтическая доза приближается к минимальной смертельной дозе для крыс и собак. Дозозависимое снижение лейкоцитов и тромбоцитов является чувствительным показателем токсичности. Разнообразные новообразования, в том числе рак молочной железы, кератоакантома кожи и аденома базальных клеток, наблюдались в исследовании с 6 циклами на крысах, в то время как в исследованиях на собаках опухолей или пренеопластических изменений не наблюдалось. По-видимому, крысы особенно чувствительны к онкогенным эффектам темозоломида, при этом первые опухоли появляются в течение 3 месяцев после начала введения дозы. Этот латентный период очень короткий даже для алкилирующего агента.

Результаты тестов хромосомных aberrаций Ames/salmonella и лимфоцитов периферической крови человека показали положительный ответ на мутагенность.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Винная кислота

Кремния диоксид коллоидный безводный

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Стеариновая кислота

Лактоза безводная

Состав капсулы твердой желатиновой:

Желатин

Титана диоксид

6.2 Несовместимость

Не применимо.

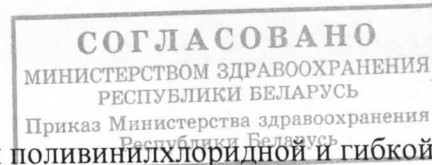
6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °C.

15415-2016

**6.5 Характер и содержание первичной упаковки**

По 6 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями обращения с цитотоксическими препаратами.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации: 22 июня 2010 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА