

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Темомид, 100 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: темозоломид.

Каждый флакон содержит 100,0 мг темозоломида.

Каждый мл восстановленного раствора содержит 2,5 мг темозоломида.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Препарат представляет собой лиофилизированный порошок или массу от белого до светло-розового или коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Темомид показан для лечения:

- впервые выявленной мультиформной глиобластомы - комбинированное лечение с лучевой терапией с последующей адъювантной монотерапией;
- злокачественной глиомы (мультиформной глиобластомы или анапластической астроцитомы) - при наличии рецидива или прогрессирования заболевания после стандартной терапии;
- распространенной метастазирующей злокачественной меланомы - в качестве терапевтического средства первого ряда.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Впервые выявленная мультиформная глиобластома

Лечение взрослых пациентов (старше 18 лет)

Первичное лечение проводят в комбинации с лучевой терапией. Препарат назначается в дозе 75 мг/м² ежедневно в течение 42 дней одновременно с проведением лучевой терапии (30 фракций в суммарной дозе 60 Гр). Снижение дозы не рекомендуется, однако применение

препарата может прерываться в зависимости от переносимости. Возобновление применения 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 ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$, число тромбоцитов - не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, общий критерий токсичности (СТС) - не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты). Во время лечения следует еженедельно проводить исследование крови с подсчетом числа клеток. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темомид во время комбинированной фазы лечения даны в таблице 1.

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

Критерий токсичности	Перерыв в применении препарата Темомид*	Прекращение применения препарата Темомид
Абсолютное число нейтрофилов	$\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, но $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}$
Число тромбоцитов	$\geq 10 \times 10^9/\text{л}$, но $< 100 \times 10^9/\text{л}$	$< 10 \times 10^9/\text{л}$
ОКТ негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 2	Степень 3 или 4

* Возобновление применения препарата Темомид возможно при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное число нейтрофилов - не ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$, число тромбоцитов - не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, общий критерий токсичности (ОКТ) - не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты).

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

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

Цикл 2: доза препарата Темомид может быть увеличена до $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день при условии, что в цикле 1 лечения выраженность негематологической токсичности (в соответствии со шкалой токсичности ОКТ) не превышала степени 2 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты), при этом абсолютное число нейтрофилов было не ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов - не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. Если в цикле 2 доза препарата Темомид не была увеличена, ее не следует повышать и в следующих циклах. Если в цикле 2 доза составляла $200 \text{ мг}/\text{м}^2$, в такой же суточной дозе препарат назначается и в следующих циклах (при отсутствии токсичности). В каждом цикле применения препарата Темомид осуществляют

в течение 5 дней подряд с последующим 23-дневным перерывом. Рекомендации по снижению дозы в адъювантной фазе лечения даны в таблицах 2 и 3. На 22-й день лечения (21 день после применения первой дозы препарата Темомид) необходимо провести исследование крови с подсчетом числа клеток. Отмену или снижение дозы препарата Темомид следует проводить, руководствуясь таблицей 3.

Таблица 2. Ступени дозировки препарата Темомид при адъювантной терапии.

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

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

Критерий токсичности	Снижение дозы препарата Темомид на 1 ступень (см. табл. 2)	Прекращение применения препарата Темомид
Абсолютное число нейтрофилов	< 1,0 x 10 ⁹ /л	*
Число тромбоцитов	< 50 x 10 ⁹ /л	*
ОКТ негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 3	Степень 4*

*Препарат Темомид 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 лет). Распространенная метастазирующая злокачественная меланома (лечение взрослых)

Пациентам, ранее не подвергавшимся химиотерапии, препарат Темомид назначается в дозе 200 мг/м² один раз в день на протяжении 5 дней подряд с последующим перерывом в применении 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 один раз в день; во втором цикле доза может быть повышена до 200 мг/м² в день при условии, что в первый день следующего цикла абсолютное число нейтрофилов не ниже 1,5 x 10⁹/л, а число тромбоцитов не ниже 100 x 10⁹/л.

Корректировка дозы препарата Темомид должна быть основана на степени токсичности в соответствии с минимальным значением абсолютного количества нейтрофилов или количества тромбоцитов.

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

У пациентов, применяющих препарат, может развиваться миелосупрессия, включая длительную панцитопению. Возможно развитие апластической анемии, которая в единичных случаях приводила к фатальному исходу. Развитие апластической анемии также может быть связано с применением ряда препаратов, таких как карбамазепин, фенитоин или сульфаметоксазол/триметоприм, поэтому при одновременном применении препарата Темомид и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии.

Начинать лечение препаратом Темомид можно только при абсолютном числе 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 применения первой дозы), но не позднее 48 ч после этого дня; далее - еженедельно, пока абсолютное число нейтрофилов не станет выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов не превысит $100 \times 10^9/\text{л}$. 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 $50 \text{ мг}/\text{м}^2$).

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

Особые группы пациентов

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 тяжести. Данные по режиму дозирования препарата Темомид 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 Темомид у детей 3 лет и старше следует применять только при рецидивирующей или прогрессирующей злокачественной глиоме. Опыт применения темозоломида у детей данной возрастной категории очень ограниченный. Данные о применении темозоломида у детей младше 3 лет отсутствуют.

Способ применения

Раствор необходимо вводить внутривенно в течение 90 минут в строго асептических условиях.

Раствор допускается вводить в одной инфузионной системе с раствором натрия хлорида 0,9%. Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- пожилой возраст (старше 70 лет);
- нарушение функции почек или печени тяжелой степени тяжести.

Особые указания

Оппортунистические инфекции и реактивация инфекций

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

Герпетический менингоэнцефалит

В 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 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 применением темозоломида.

Противорвотная терапия может применяться до или после введения темозоломида.

Впервые выявленная мультиформная глиобластома у взрослых пациентов

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

Пациенты с рецидивирующей или прогрессирующей глиомой

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

Лабораторные показатели

У пациентов, получающих темозоломид, может развиваться миелосупрессия, включая длительную панцитопению, которая может приводить к апластической анемии, которая в некоторых случаях приводила к летальному исходу. Развитие апластической анемии также может быть связано с применением ряда препаратов, таких как карбамазепин, фенитоин или сульфаметоксазол/триметоприм, поэтому при одновременном применении темозоломида и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии. Вводить препарат Темомид 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 $100 \text{ мг}/\text{м}^2$.

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.

Контрацепция у мужчин и женщин

Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения темозоломидом и как минимум в течение 6 месяцев после окончания лечения должны использовать надежные методы контрацепции.

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.

Дети

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

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 2,4 ммоль натрия в одном флаконе. Это следует учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

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 фенobarбитала не изменяет клиренс темозоломида. Совместный прием с вальпроевой кислотой был связан с небольшим, но статистически значимым снижением клиренса темозоломида.

Исследований, направленных на выяснение причин 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 препаратов маловероятно. Применение темозоломида совместно с другими веществами, угнетающими костный мозг, может увеличить вероятность миелосупрессии.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

4.6. Беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения темозоломидом и как минимум в течение 6 месяцев после окончания лечения должны использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

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

Лактация

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

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 нежелательные реакции препарата, такие как сонливость и чувство усталости, могут отрицательно влиять на способность к управлению транспортными средствами или выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Таким образом, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 реакций было зарегистрировано с частотой «часто» или «очень часто» при обоих показаниях (Таблицы 4 и 5); после каждой таблицы представлена частота изменений лабораторных показателей 3-4 степени тяжести.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицируются в соответствии с системно-органным классом и частотой. Группы частоты определяются в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). В рамках каждой группы частот нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

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

Системно-органый класс	Комбинированная терапия (лучевая + темозоломид) n=288*	Адъювантная терапия n=224
<i>Инфекции и инвазии</i>		
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 симптом
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Часто:	Нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения, лейкопения	Фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения
Нечасто:	Фебрильная нейтропения, анемия	Лимфопения, петехии
<i>Эндокринные нарушения</i>		
Нечасто:	Синдром Иценко-Кушинга	Синдром Иценко-Кушинга
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
Очень часто:	Анорексия	Анорексия
Часто:	Гипергликемия, снижение массы тела	Снижение массы тела
Нечасто:	Гипокалиемия, повышение щелочной фосфатазы, повышение массы тела	Гипергликемия, повышение массы тела

<i>Психические нарушения</i>		
Часто:	Беспокойство, эмоциональная лабильность, бессонница	Беспокойство, депрессия, эмоциональная лабильность, бессонница
Нечасто:	Возбуждение, апатия, поведенческие расстройства, депрессия, галлюцинации	Галлюцинации, амнезия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Очень часто:	Головная боль	Судороги, головная боль
Часто:	Судороги, снижение сознания, сонливость, афазия, нарушение равновесия, головокружение, спутанность сознания, расстройство памяти, нарушение концентрации внимания, нейропатия, парестезия, расстройство речи, тремор	Гемипарез, афазия, нарушение равновесия, сонливость, спутанность сознания, головокружение, расстройство памяти, нарушение концентрации внимания, дисфазия, неврологические расстройства (неуточненные), нейропатия, периферическая нейропатия, парестезия, нарушения речи, тремор
Нечасто:	Эпилептический статус, экстрапирамидные расстройства, гемипарез, атаксия, когнитивные нарушения, дисфазия, нарушение походки, гиперестезия, гипестезия, неврологические расстройства (неуточненные), периферическая нейропатия	Гемиплегия, атаксия, нарушение координации, нарушение походки, гиперестезия, сенсорное нарушение
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
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

<i>Нарушения со стороны органов слуха и лабиринта</i>		
Часто:	Снижение слуха	Снижение слуха, звон в ушах
Нечасто:	Средний отит, звон в ушах, гиперакузия, боль в ухе	Глухота, головокружение, боль в ухе
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		
Нечасто:	Сердцебиение	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
Часто:	Кровоизлияния, отеки, отеки ног	Кровоизлияния, тромбоз глубоких вен, отеки ног
Нечасто:	Мозговое кровоизлияние, гипертония	Эмболия легочной артерии, отеки, периферические отеки
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
Часто:	Одышка, кашель	Одышка, кашель
Нечасто:	Пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа	Пневмония, синусит, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
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
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Очень часто:	Сыпь, алопеция	Сыпь, алопеция
Часто:	Дерматит, сухость кожи, эритема, зуд	Сухость кожи, зуд
Нечасто:	Эксфолиация, реакция фотосенсибилизации, нарушение пигментации	Эритема, нарушение пигментации, повышенное потоотделение
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		
Часто:	Мышечная слабость, артралгия	Мышечная слабость, артралгия, мышечно-скелетные боли, миалгия

Нечасто:	Миопатия, боль в спине, мышечно-скелетные боли, миалгия	Миопатия, боль в спине
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		
Часто:	Учащенное мочеиспускание, недержание мочи	Недержание мочи
Нечасто:		Дизурия
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>		
Нечасто:	Импотенция	Вагинальные кровотечения, меноррагия, аменорея, вагинит, боль в молочной железе
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
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
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		
Часто:	Повышение АЛТ	Повышение АЛТ
Нечасто:	Повышение печеночных ферментов, повышение ГГТ, повышение активности АСТ	

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

Лабораторные показатели

Была зарегистрирована миелосупрессия (нейтропения и тромбоцитопения), которая является известной дозолимитирующей нежелательной реакцией для большинства цитотоксических 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 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 реакции, зарегистрированные при рецидивирующей и 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

<i>Инфекции и инвазии</i>	
Редко:	Оппортунистические инфекции, включая пневмонию, вызванную <i>Pneumocystis jirovecii</i>
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто:	Нейтропения или лимфопения (степень 3-4), тромбоцитопения (степень 3-4)
Нечасто:	Панцитопения, анемия (степень 3-4), лейкопения
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто:	Анорексия
Часто:	Снижение массы тела
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто:	Головная боль
Часто:	Сонливость, головокружение, парестезия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто:	Одышка
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто:	Рвота, тошнота, запор
Часто:	Диарея, боль в животе, диспепсия
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто:	Сыпь, зуд, алопеция
Очень редко:	Многоформная эритема, эритродермия, крапивница, экзантема
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто:	Усталость

Часто:	Лихорадка, астения, дрожь, недомогание, боль, нарушение вкуса
Очень редко:	Аллергические реакции, включая анафилаксию, ангионевротический отек

Результаты лабораторных исследований

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

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 1% женщин в сравнении с 0% мужчин в первом цикле терапии.

Опыт применения темозоломида для внутривенного введения

Темозоломид в виде лиофилизата для приготовления раствора для инфузий 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.

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

<i>Инфекции и инвазии¹</i>	
Нечасто:	Цитомегаловирусная инфекция, реактивация таких инфекций, как цитомегаловирус, вирус гепатита В ² , герпетический менингоэнцефалит ² , сепсис ²
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	
Очень редко:	Миелодиспластический синдром (МДС), вторичные злокачественные новообразования, включая миелолейкоз
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень редко:	Длительная панцитопения, апластическая анемия ²
<i>Эндокринные нарушения¹</i>	
Нечасто:	Несахарный диабет
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Очень редко:	Интерстициальный пневмонит / пневмонит, легочный фиброз, дыхательная недостаточность ²
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей¹</i>	
Часто:	Повышение печеночных ферментов
Нечасто:	Гипербилирубинемия, холестаз, гепатит, повреждение печени, печеночная недостаточность ²
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень редко:	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона

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.

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 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 (Росздравнадзор)

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

Применение препарата в дозах 500, 750, 1000 и 1250 мг/м² (суммарная доза на цикл) было оценено клинически у пациентов. Дозолимитирующей токсичностью была гематологическая токсичность, которая отмечалась при применении любой дозы, но более выражено – при более высоких дозах. Описан случай передозировки (применение дозы 2000 мг в день в течение 5 дней), в результате которой развились панцитопения, пирексия, полиорганная недостаточность и смерть. При применении препарата дольше 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 к темозоломиду 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

Распределение

Темозоломид быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в спинномозговую жидкость. Темозоломид слабо связывается с белками (12-16%). Объем распределения в плазме не зависит от дозы.

Биотрансформация

Через 24 ч приблизительно 5% дозы определяется в неизменном виде в моче; оставшая часть выводится в виде 4-амино-5- имидазолкарбоксамида гидрохлорида (АИК), темозоломидовой кислоты или неидентифицированных полярных метаболитов.

Элиминация

Период полувыведения из плазмы составляет примерно 1,8 ч. Клиренс и период полувыведения не зависят от дозы. Основной путь выведения темозоломида - через почки. Клиренс темозоломида в плазме не зависит от возраста, функции почек или употребления табака.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетический профиль препарата у пациентов с нарушением функции печени слабой или средней степени такой же, как у пациентов с нормальной функцией печени.

Дети

У детей показатель AUC (площадь под кривой «концентрация-время») выше, чем у взрослых. Максимальная переносимая доза (МПД) у детей и взрослых оказалась одинаковой и составила 1000 мг/м² на один цикл лечения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Треонин

Полисорбат-80

Натрия цитрата дигидрат

Хлористоводородная кислота концентрированная.

6.2. Несовместимость

Препарат несовместим с растворами декстрозы. Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности

Невскрытый флакон

3 года.

После восстановления

Восстановленный раствор следует использовать в течение 14 ч, включая время инфузии.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8°C.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мг действующего вещества во флакон из прозрачного стекла гидролитического класса I, укупоренный резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком, возможно наличие пластикового колпачка.

На алюминиевом колпачке допускается наличие маркировки «Jodas».

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 5 флаконов на пластиковый поддон или без поддона вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с разделительными перегородками или без них.

Для стационаров: По 5, 25, 50 и 100 флаконов вместе с соответствующим количеством инструкций по применению в коробку картонную с разделительными перегородками или без них.

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

Приготовление раствора для инфузий

Приготовление раствора для инфузий должно проводиться в строго асептических условиях. Для растворения препарата во флакон добавляют 41 мл воды для инъекций. Растворение проводят путём вращения флаконов, не допуская встряхивания. Концентрация полученного раствора составляет 2,5 мг/мл темозоломида. Флаконы с раствором, содержащим видимые механические включения, использовать нельзя. Восстановленный раствор следует использовать в течение 14 ч, включая время инфузии.

Рассчитывают объем раствора, необходимый для введения. В асептических условиях из каждого флакона перемещают до 40 мл раствора в пустую емкость для инфузий вместимостью 250 мл.

Так как исследования совместимости темозоломида, лиофилизата для приготовления раствора для инфузий, с другими внутривенными препаратами или вспомогательными веществами не проводились, не следует проводить их одновременную совместную инфузию, используя одну систему.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует утилизировать в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Тел.+7 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

7.1. Претензии потребителя направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Тел.+7 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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