Инструкция по применению
Темозоломид Капсулы 180 мг 5 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Италия
Производитель: Натива
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Темозоломид
Количество в упаковке: 5



Описание

Дозировка 180 мг: твердые капсулы размера 0, корпус белого цвета, крышечка синего цвета. Содержимое капсул (обеих дозировок) - порошок и/или гранулы от белого или почти белого до светло-желтого с коричневым оттенком или светло-розового цвета. Допускается образование прессованных агломератов/комков цилиндрической формы, легко распадающихся при надавливании.

Действующее вещество

Темозоломид

Состав

1 капсула содержит: действующее вещество: темозоломид 180 мг вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 0,5 мг винная кислота 5,4 мг карбоксиметилкрахмал натрия 27,0 мг лактоза безводная 136,3 мг стеариновая кислота 10,8 мг. Оболочка капсулы (для дозировки 180 мг): Крышечка: желатин до 100%, краситель индиготин 0,1333 %, титана диоксид 1,0000 %. Корпус: титана диоксид 2,0000 %, желатин до 100%.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Темозоломид после приема внутрь быстро всасывается и также быстро выводится из организма с мочой. Темозоломид быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в спинномозговую жидкость. Максимальная концентрация (Cmax) в плазме достигается в среднем через 0,5-1,5 часа (самое раннее - через 20 минут) после приема препарата. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 1,8 часа. Клиренс, объем распределения в плазме и период полувыведения не зависит от дозы. Темозоломид слабо связывается с белками (12-16%). После перорального приема темозоломида средняя степень выведения с фекалиями в течение 7 дней составляла 0,8%, что свидетельствует о полном всасывании препарата. Основной путь выведения темозоломида - через почки. Через 24 часа после перорального приема приблизительно 5-10% дозы определяется в неизмененном виде в моче остальная часть выводится в виде 4-амино-5-имидазолкарбоксамида гидрохлорида (АПК), темозоломидовой кислоты или неидентифицированных полярных метаболитов. Прием темозоломида вместе с пищей вызывает снижение Cmax на 33% и уменьшение площади под кривой концентрация-время (AUC) на 9%. Клиренс препарата в плазме не зависит от возраста, функции почек или потребления табака.
Фармакокинетический профиль препарата у пациентов с нарушением функции печени слабой или умеренной степени такой же, как у лиц с нормальной функцией печени. У детей показатель AUC выше, чем у взрослых. Максимальная переносимая доза (МПД) у детей и взрослых оказалась одинаковой и составила 1000 мг/м2 на один цикл лечения.

Показания

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.

Способ применения и дозы

Препарат Темозоломид принимают внутрь, натощак, не менее, чем за один час до приема пищи. Назначенная доза должна быть принята с использованием минимально возможного числа капсул. Капсулы нельзя вскрывать или разжевывать, их следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды. Впервые выявленная мультиформная глиобластома Лечение взрослых пациентов (старше 18 лет). Первичное лечение проводят в комбинации с лучевой терапией. Темозоломид применяется в дозе 75 мг

/м2 ежедневно в течение 42 дней одновременно с проведением лучевой терапии (30 фракций в суммарной дозе 60 Гр) с последующими 6 циклами адъювантной терапии. Снижение дозы не рекомендуется, однако прием препарата может прерываться в зависимости от переносимости. Возобновление приема препарата возможно на протяжении всего 42-дневного периода комбинированного лечения и вплоть до 49 дня, но только при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное количество нейтрофилов - не ниже 1500/мкл (1,5х109/л), количество тромбоцитов - не ниже 100000/мкл (100х109/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 Перерыв в приеме препарата Темозоломид* Прекращение приема препарата Темозоломид Абсолютное количество нейтрофилов ⩾500/мкл (⩾0, 5х109/л), но Количество тромбоцитов ⩾10 000/мкл (⩾10х109/л), но 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 число нейтрофилов не ниже 1500/мкл (1,5х109/л), количество тромбоцитов - не ниже 100 000/мкл (100х109/л), критерий токсичности (СТС) 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. Адъювантная терапия назначается спустя 4 недели после завершения комбинированной терапии и проводится в виде 6 дополнительных циклов. Цикл 1: препарат Темозоломид назначается в дозе 150 мг/м в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении. Цикл 2: доза препарата Темозоломид может быть увеличена до 200 мг/м 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 1500/мкл (1,5 х109/л), а количество тромбоцитов - не ниже 100 000/мкл (100х109/л). Если в цикле 2 доза препарата Темозоломид не была увеличена, ее не следует увеличивать и в следующих циклах. Если в цикле 2 доза была 200 мг/м2, в такой же суточной дозе препарат назначается и 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 адъювантной фазе лечения даны в таблицах 2 и 3. На 22-й день лечения (21-й 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 адъювантной терапии Ступень Доза (мг/м2/день) Примечание 1 100 Уменьшение дозы с учетом предшествующей токсичности (см. табл. 3) 0 150 Доза во время цикла 1 1 200 Доза во время циклов 2-6 (при отсутствии токсичности) Таблица 3. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темозоломид при адъювантной терапии Критерий токсичности Уменьшение дозы препарата Темозоломид на 1 ступень (см. табл. 2) Прекращение приема препарата Темозоломид Абсолютное количество нейтрофилов * Количество тромбоцитов * СТС (негематологическая токсичность, за исключением алопеции, тошноты и рвоты) Степень 3 Степень 4* * Препарат Темозоломид следует отменить, если требуется снижение дозы до Прогрессирующая или рецидивирующая злокачественная глиома в форме мультиформной глиобластомы или анапластической астроцитомы (лечение взрослых и детей старше 3-х лет). Распространенная метастазирующая злокачественная меланома (лечение взрослых). Пациентам, ранее не получавшим химиотерапию, препарат Темозоломид назначается в дозе 200 мг/м2 один раз в день на протяжении 5 дней подряд с последующим перерывом в приеме препарата в течение 23 дней (общая продолжительность одного цикла лечения составляет 28 дней). Для пациентов, ранее проходивших курс химиотерапии, начальная доза составляет 150 мг/м2 один раз в день во втором цикле доза может быть повышена до 200 мг/м в день в течение 5 дней при условии, что в первый день следующего цикла абсолютное количество нейтрофилов не ниже 1500/мкл (1,5х109 /л), а количество тромбоцитов не ниже 100000/мкл (Особые группы пациентов Дети Препарат Темозоломид у детей 3 лет и старше следует применять только при рецидивирующей или прогрессирующей злокачественной глиоме. Опыт применения препарата у детей данной возрастной категории очень ограниченный. Данные о применении препарата у детей младше 3 лет отсутствуют. Пациенты с печеночной или почечной недостаточностью Фармакокинетические данные темозоломида у пациентов с нормальной функцией печени были сопоставимы с данными у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Данные по режиму дозирования препарата Темозоломид у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С) и почечной недостаточностью отсутствуют. Основываясь на данных фармакокинетики, маловероятно, что требуется снижение дозы у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени и любой степенью почечной недостаточности. Однако следует соблюдать осторожность при применении препарата у данных групп пациентов. Пациенты пожилого возраста На основании данных, полученных методом фармакокинетического анализа у пациентов 19-78 лет, клиренс темозоломида не зависит от возраста. Однако у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) возрастает риск развития нейтропении

и тромбоцитопении. Рекомендации по модификации дозы препарата Темозоломид при лечении прогрессирующей или рецидивирующей злокачественной глиомы или злокачественной меланомы У пациентов, принимающих препарат Темозоломид, может развиться миелосупрессия, включая длительную панцитопению. Возможно развитие апластической анемии, которая в единичных случаях приводила к летальному исходу. Развитие апластиче

Противопоказания

повышенная чувствительность к темозоломиду или другим компонентам препарата, а также к дакарбазину (ДТИК). выраженная миелосупрессия беременность период лактации (грудного вскармливания) детский возраст до 3 лет (рецидивирующая или прогрессирующая злокачественная глиома) или до 18 лет (впервые выявленная мультиформная глиобластома или злокачественная меланома).

Применение при беременности и кормлении грудью

Темозоломид противопоказан беременным женщинам. Пациентки, применяющие препарат, должны быть осведомлены о потенциальной опасности для плода в случае, если беременность наступила во время лечения темозоломидом. Неизвестно, проникает ли Темозоломид в грудное молоко, поэтому необходимо прекратить либо кормление грудью, либо терапию темозоломидом.

Передозировка

При применении препарата в дозах 500 мг/м2, 750 мг/м2, 1000 мг/м2 и 1250 мг/м2 (суммарная доза, полученная за 5-дневный 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 2 г/сут 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 побочных эффектов отмечалось угнетение кроветворения, осложненное или не осложненное инфекцией, в некоторых случаях длительное и выраженное, с летальным исходом. Лечение: антидот неизвестен. Рекомендуется гематологический контроль и при необходимости - симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими препаратами

Прием темозоломида совместно с ранитидином не приводит к клинически значимому изменению степени всасывания темозоломида. Совместный прием с дексаметазоном, прохлорперазином, фенитоином, карбамазепином, ондансетроном, блокаторами гистаминовых H2-рецепторов или фенобарбиталом не изменяет клиренс темозоломида. Совместный прием с вальпроевой кислотой вызывает слабо выраженное, но статистически значимое снижение 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.

Особые указания

В связи с повышенным риском развития пневмонии, вызванной Pneumocystis carinii, у пациентов, получающих комбинированное лечение с лучевой терапией в течение 42 дней (вплоть до 49 дней), рекомендуется проведение профилактического лечения против возбудителя Pneumocystis carinii. Хотя более частое развитие пневмонии, вызванной Pneumocystis carinii, ассоциируется с более продолжительными сроками лечения темозоломидом, следует проявлять повышенную осторожность в отношении возможного развития пневмоцистной пневмонии у всех пациентов, получающих Темозоломид, особенно в сочетании с глюкокортикостероидами. Противорвотная терапия Тошнота и рвота часто связаны с приемом темозоломида, в связи с чем рекомендуется проведение профилактической противорвотной терапии перед началом комбинированного лечения (с лучевой терапией) и настоятельно рекомендуется во время адъювантной терапии впервые выявленной мультиформной глиобластомы. Пациентам с рецидивирующей или прогрессирующей глиомой, которые испытали тяжелую (класс 3 или 4) рвоту в предыдущих циклах лечения, может потребоваться противорвотная терапия. Влияние на функцию почек Функция почек, определяемая по величине клиренса креатинина, не влияла на клиренс темозоломида. Влияние на функцию печени Нет данных о влиянии темозоломида на параметры функции печени, такие как сывороточный альбумин, общий белок, а также показатели функции печени, такие как щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и билирубин. Фармакокинетические показатели у лиц с тяжелыми нарушениями функции печени недостаточно изучены. Данные фармакокинетики темозоломида показали, что снижение дозы препарата у пациентов с легкой и средней степенью печеночной

недостаточности не требуется. Фармакокинетические показатели темозоломида у лиц с нормальной функцией печени и у пациентов с нарушением функции печени слабой или средней степени тяжести (класс I-II Чайлд-Пью) сопоставимы. Очень редко при лечении темозоломидом отмечались печеночная недостаточность, включая случаи с летальным исходом. В связи с этим необходимо проводить контроль функции печени перед началом лечения темозоломидом. 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 темозоломида. Также сообщалось о развитии гепатита вследствие реактивации ВГВ, которое в некоторых случаях приводило к летальному исходу. До начала лечения пациенты должны проходить скрининговое обследование на наличие инфекции ВГВ. Пациенты с признаками предшествующей инфекции ВГВ должны наблюдаться для выявления клинических и лабораторных признаков гепатита или реактивации ВГВ во время лечения и в течение нескольких месяцев после лечения темозоломидом. Терапия должна быть прекращена у пациентов с признаками активной инфекции ВГВ. Дети Нет клинических данных по применению темозоломида у детей младше 3 лет. Пациенты пожилого возраста В клинических исследованиях у пожилых пациентов (старше 70 лет) наблюдался повышенный риск развития нейтропении и тромбоцитопении по сравнению с более молодыми пациентами. Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения темозоломидом и как минимум в течение 6 месяцев после окончания должны использовать надежные методы контрацепции. Из-за риска развития необратимого бесплодия на фоне лечения темозоломидом пациентам мужского пола перед началом лечения в случае необходимости рекомендуется обсудить возможность криоконсервации спермы. При попадании содержимого капсулы (порошка) на кожу или слизистые оболочки их необходимо промыть большим количеством воды.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: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.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте.