Инструкция по применению
Темозоломид ОнкоТаргет Капсулы 20 мг 5 шт

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: ОнкоТаргет
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Темозоломид
Количество в упаковке: 5
Дозировка действующего вещества: 20 мг

Описание

Дозировка 20 мг: твердые желатиновые капсулы размера 2 красного цвета. Дозировка 100 мг: твердые желатиновые капсулы размера 1 белого цвета. Дозировка 250 мг: твердые желатиновые капсулы размера 0 белого цвета. Содержимое капсул (всех дозировок) - порошок и/или гранулы от белого или почти белого до светло-желтого с коричневым оттенком или светло-розового цвета. Допускается образование прессованных агломератов/комков цилиндрической формы, легко распадающихся при надавливании.

Действующее вещество

Темозоломид

Состав

1 капсула содержит Компонент Количество Дозировка 20 мг Дозировка 100 мг Дозировка 250 мг Действующее вещество: Темозоломид 20,0 мг 100,0 мг 250,0 мг Вспомогательные вещества: Кремния диоксид коллоидный 6,0 мг 8,0 мг 20,0 мг Винная кислота 11,0 мг 11,0 мг 27,5 мг Карбоксиметилкрахмал натрия 10,0 мг 10,0 мг 25,0 мг Лактоза безводная 199,0 мг 142,6 мг 169,0 мг Стеариновая кислота 4,0 мг 3,4 мг 8,5 мг Твердые желатиновые капсулы: Состав корпуса капсулы, %: Титана диоксид 0,50 2,00 2,00 Краситель азорубин 0,14 - - Краситель железа оксид красный 0,20 - - Краситель железа оксид желтый 0,45 - - Желатин до 100 до 100 до 100 Состав крышечки капсулы, %: Титана диоксид 0,50 1,00 2,00 Краситель азорубин 0,14 - - Краситель железа оксид красный 0,20 - - Краситель железа оксид желтый 0,45 - - Краситель индиготин - 0,1333 - Желатин до 100 до 100 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 в плазме крови (Cmax) достигается в среднем через 0,5-1,5 ч (самое раннее - через 20 мин) после приема препарата. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 1,8 часа. Клиренс, объем распределения в плазме и период полувыведения не зависят от дозы. Темозоломид слабо связывается с белками - около 12-16 %. После перорального приема препарата степень выведения с фекалиями в течение 7 дней составляет 0,8%, что свидетельствует о его полном всасывании. Основной путь выведения темозоломида - через почки. Через 24 ч после перорального приема приблизительно 5-10% дозы определяется в неизмененном виде в моче остальная часть выводится в виде 4-амино-5-имидазол-карбоксамида гидрохлорида (АПК), темозоломидовой кислоты или неидентифицированных полярных метаболитов. Прием темозоломида вместе с пищей вызывает снижение Cmax приблизительно на 33% и уменьшение площади под кривой концентрация-время (AUC) приблизительно 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 одинакова и составляет 1000 мг/м 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 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. Препарат Темозоломид применяется в дозе 75 мг/м2 ежедневно в течение 42 дней одновременно с проведением лучевой терапии (30 фракций в суммарной дозе 60 Гр) с последующими 6 циклами адъювантной терапии. Снижение дозы не рекомендуется, однако прием препарата может прерываться в зависимости от переносимости. Возобновление приема препарата возможно на протяжении всего 42-дневного периода комбинированного лечения и вплоть до 49 дня, но только при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное число нейтрофилов не менее 1500/мкл (1,5х109/л), количество тромбоцитов - не ниже 100000/мкл (100х109/л), критерий токсичности (common toxicity criteria - CTC) не выше 1 степени (за исключением алопеции, тошноты и рвоты). Во время лечения следует еженедельно проводить исследование крови с подсчетом количества клеток. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темозоломид во время комбинированной фазы лечения приведены в Таблице 1. Таблица 1. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темозоломид при комбинированном лечении с лучевой терапией Критерий токсичности Перерыв в приеме препарата Темозоломид* Прекращение приема препарата Темозоломид Абсолютное количество нейтрофилов ≥500/мкл (>0,5х109/л), но Количество тромбоцитов ≥10000/мкл (>10х109/л), но CTC негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты) 2 степень 3 или 4 степень * Возобновление приема препарата Темозоломид возможно при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное число нейтрофилов не менее 1500/мкл (1,5х109/л), число тромбоцитов - не менее 100000/мкл (100х109 /л), критерий токсичности (CTC) не выше 1 степени (за исключением алопеции, тошноты и рвоты). Адъювантная терапия назначается спустя 4 недели после завершения комбинированной терапии и проводится в виде 6 дополнительных

циклов. 1 цикл: препарат Темозоломид назначается в дозе 150 мг/м в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении. 2 цикл: 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 2 степени (за исключением алопеции, тошноты и рвоты), при этом абсолютное число нейтрофилов было не менее 1500/мкл (1,5х109/л), а число тромбоцитов - не менее 100000/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/м , в такой же суточной дозе препарат назначается и при последующих циклах (при отсутствии токсичности). В каждом цикле прием препарата Темозоломид осуществляют в течение 5 дней подряд с последующим 23-дневным перерывом. Рекомендации по снижению дозы в адъювантной фазе лечения приведены в Таблицах 2 и 3. На 22 день лечения (21 день после приема первой дозы препарата Темозоломид) необходимо провести исследование крови с подсчетом числа клеток. Отмену или снижение дозы препарата Темозоломид следует проводить, руководствуясь Таблицей 3. Таблица 2. Ступени дозы препарата Темозоломид при адъювантной терапии Ступень Доза (мг/м2/день) Примечание 1 100 Уменьшение дозы с учетом предшествующей токсичности (см. Таблицу 3) 0 150 Доза во время 1-го цикла 1 200 Доза во время 2-6 циклов (при отсутствии токсичности) Таблица 3. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темозоломид при адъювантной терапии Критерий токсичности Уменьшить дозу препарата Темозоломид на 1 ступень (см. Таблицу 2) Прекращение приема препарата Темозоломид Абсолютное число нейтрофилов * Число тромбоцитов * СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты) 3 степень 4 степень* * 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 1 раз в день на протяжении 5 дней подряд с последующим перерывом в приеме препарата в течение 23 дней (общая продолжительность одного цикла лечения составляет 28 дней). Для больных, ранее проходивших курс химиотерапии, начальная доза составляет 150 мг /м2 1 раз в день во втором цикле доза может быть повышена до 200 мг/м2 в день в течение 5 дней при условии, что в 1-й день следующего цикла абсолютное число нейтрофилов не менее 1500/мкл (1,5х109/л), а число тромбоцитов не менее 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 апластической анемии также может быть связано с применением ряда препаратов, таких как карбамазепин, фенитоин или сульфаметоксазол/тримето

Противопоказания

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

Применение при беременности и кормлении грудью

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

Передозировка

При применении 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 приеме любой дозы, но была более выражена при применении более высоких доз. Описан случай передозировки (прием дозы 2000 мг в день в течение 5 дней) результатом которой явились панцитопения, пирексия, полиорганная недостаточность и смерть. При приеме препарата более 5 дней (вплоть до 64 дней), в числе других симптомов передозировки отмечалось угнетение кроветворения, осложненное или не осложненное инфекцией, в некоторых случаях длительное и выраженное, с летальным исходом. Лечение: антидот темозоломида не известен. Рекомендуется гематологический контроль и при необходимости - симптоматическая терапия.

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 Н2-гистаминовых рецепторов или фенобарбиталом не изменяет клиренс темозоломида. Совместный прием с вальпроевой кислотой влечет за собой слабо выраженное, но статистически значимое снижение клиренса темозоломида. Исследований 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 плазмы, его действие на фармакокинетику других лекарственных средств маловероятно. Применение темозоломида совместно с другими лекарственными средствами, угнетающими костномозговое кроветворение, может увеличить вероятность миелосупрессии.

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 постмаркетинговый период у пациентов, получавших Темозоломид в комбинации с лучевой терапией, наблюдался герпетический менингоэнцефалит (включая случаи с летальным исходом), в том числе при одновременном применении стероидов. Пневмония, вызванная Pneumocystis jirovecii Пациенты, получавшие комбинированное лечение темозоломидом в сочетании с лучевой терапией в течение 42 дней в пилотном исследовании, имели высокий риск развития пневмонии, вызванной Pneumocystis jirovecii. В связи с этим

рекомендуется проведение профилактического лечения против возбудителя Pneumocystis jirovecii пациентам, получающим комбинированное лечение с лучевой терапией в рамках 42-дневной схемы (вплоть до 49 дней) независимо от количества лимфоцитов. При развитии лимфопении, пациенты должны продолжать профилактику до разрешения лимфопении до Вирус гепатита B Сообщалось о случаях гепатита, вызванных реактивацией вируса гепатита B, включая случаи с летальным исходом. Перед началом лечения у пациентов с положительными результатами серологического исследования на вирус гепатита B (в том числе с активным заболеванием) следует проконсультироваться со специалистами в области заболеваний печени. Во время лечения пациенты подлежат наблюдению и соответствующему лечению. Гепатотоксичность У пациентов, получавших Темозоломид, были зарегистрированы случаи поражения печени, в том числе случаи печеночной недостаточности с летальным исходом. Перед началом лечения необходимо проводить контроль функции печени. Если показатели превышают норму, врач должен оценить пользу/риск до начала терапии, включая риск развития печеночной недостаточности с летальным исходом. На 42 день лечения (в середине цикла лечения) необходимо повторно провести контроль функции печени. У всех пациентов необходимо контролировать функцию печени после каждого цикла лечения. У пациентов со значительными отклонениями функции печени необходимо оценить пользу/риск продолжения терапии. Токсическое поражение печени может возникнуть через несколько недель и более после окончания применения препарата. Злокачественные заболевания Также очень редко наблюдались случаи миелодиспластического синдрома и вторичные злокачественные заболевания, в том числе миелолейкоз. Противорвотная терапия Тошнота и рвота часто связаны с приемом препарата Темозоломид. Противорвотная терапия может применяться до или после введения темозоломида. Впервые выявленная мультиформная глиобластома у взрослых патентов Противорвотная терапия рекомендуется перед началом комбинированной фазы и настоятельно рекомендуется во время фазы монотерапии. Пациенты с рецидивирующей или прогрессирующей глиомой Пациентам, у которых наблюдалась тяжелая (степень 3 или 4) рвота в предыдущих циклах лечения, может потребоваться противорвотная терапия. Лабораторные показатели У пациентов, получающих Темозоломид, может развиваться миелосупрессия, включая длительную панцитопению, которая может приводить к апластической анемии, которая в некоторых случаях приводила к летальному исходу. Развитие апластической анемии также может быть связано с применением ряда препаратов, таких как карбамазепин, фенитоин или сульфаметоксазол/триметоприм, поэтому при одновременном применении препарата Темозоломид и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии. Вводить препарат Темозоломид можно только при абсолютном числе нейтрофилов ≥1,5x109/л

и тромбоцитов ⩾100х109/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 >1,5х109 /л и количество тромбоцитов не составит > 100х109/л. При абсолютном числе нейтрофилов ниже 1,0х109/л или тромбоцитов ниже 50х109/л в ходе любого цикла лечения доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень (на 50 мг/м2). Уровни дозы включают 100 мг/м2, 150 мг/м2 и 200 мг/м2. Минимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг/м2. Дети Нет клинических данных по применению препарата Темозоломид у детей младше 3 лет. Опыт применения у детей ограничен. Пациенты пожилого возраста (старше 70 лет) В клинических исследованиях у пожилых пациентов наблюдался повышенный риск развития нейтропении и тромбоцитопении по сравнению с более молодыми пациентами, поэтому требуется особая осторожность при применении темозоломида у пожилых пациентов. Пациенты мужского пола Мужчины детородного возраста во время лечения препаратом Темозоломид и как минимум в течение 6 месяцев после окончания должны использовать надежные методы контрацепции. Перед началом лечения рекомендуется обсудить возможность криоконсервации спермы. Лактоза Препарат Темозоломид содержит лактозу. Пациентам с наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция не следует принимать препарат Темозоломид.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.