

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ИНСТРУКЦИЯ**

**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**Астроглиф®**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Астроглиф®

**Международное непатентованное наименование (МНН):** темозоломид

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав**

Состав на 1 капсулу:

<i>Активное вещество:</i>							
Темозоломид	5 мг	20 мг	100 мг	130 мг	140 мг	180 мг	250 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>	<i>для получения массы содержимого капсулы, мг</i>						
	<i>150,0</i>	<i>220,0</i>	<i>300,0</i>	<i>390,0</i>	<i>420,0</i>	<i>540,0</i>	<i>450,0</i>
Лактоза безводная (лактопресс)	132,8	182,2	175,7	228,4	246,0	316,3	154,3
Примогель (натрий карбоксиметил-крахмал)	7,5	11,0	15,0	19,5	21,0	27,0	22,5
Винная кислота	1,5	2,2	3,0	3,9	4,2	5,4	9,0
Кремния диоксид коллоидный (аэросил)	0,2	0,2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,7
Магния стеарат	3,0	4,4	6,0	7,8	8,4	10,8	13,5
<i>твердые желатиновые капсулы:</i> <i>для капсул белого цвета:</i> [Титана диоксид Желатин];	2,0 % до 100 %	2,0 % до 100 %	2,0 % до 100 %	- -	- -	- -	2,0 % до 100 %
<i>для капсул желтого цвета:</i> [Титана диоксид	-	-	-	3,0 %	-	-	-

Краситель хинолиновый желтый Желатин];	-	-	-	0,72 %	-	-	-
<i>для капсул: корпус белого цвета</i> [Титана диоксид Желатин]	-	-	-	до 100 %	-	-	-
<i>крышечка оранжевого цвета:</i> [Краситель сансет желтый Желатин]	-	-	-	-	-	1,65 % до 100 %	-
<i>для капсул: корпус белого цвета</i> [Титана диоксид Желатин]	-	-	-	-	-	0,47 % до 100 %	-
<i>крышечка синего цвета</i> [Краситель индигокармин Желатин]	-	-	-	-	1,0 % до 100 %	-	-
	-	-	-	-	0,13 % до 100 %	-	-

### Описание

Твердые желатиновые капсулы № 4 белого цвета (дозировка 5 мг), № 3 белого цвета (дозировка 20 мг), № 1 белого цвета (дозировка 100 мг), № 1 желтого цвета (дозировка 130 мг), № 0 корпус белого цвета, крышечка синего цвета (дозировка 140 мг), № 0 корпус белого цвета, крышечка оранжевого цвета (дозировка 180 мг) и № 0 белого цвета (дозировка 250 мг). Содержимое капсул - порошок от белого до светло-розового цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, алкилирующее соединение

**Код АТХ:** L01AX03

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакодинамика***

Темозоломид – это имидазотетразиновый алкилирующий препарат, обладающий противоопухолевой активностью. В системном кровотоке, при физиологических значениях рН, подвергается быстрому химическому превращению с образованием активного соединения – монометилтриазеноимидазолкарбоксамид (МТИК). Считается, что цитотоксичность МТИК обусловлена в первую очередь алкилированием гуанина в положении O<sup>6</sup> и дополнительным алкилированием в положении N<sup>7</sup>. По-видимому, цитотоксические повреждения, возникающие вследствие этого включают (запускают) механизм аберрантного восстановления метилового остатка. Нарушается структура и синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), клеточный цикл.

### ***Фармакокинетика***

После приема внутрь темозоломид быстро всасывается и также быстро выводится из организма почками. Темозоломид быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в спинномозговую жидкость. Максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) достигается в среднем через 0,5-1,5 ч (самое раннее - 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 (12-16 %). После перорального приема темозоломида средняя степень выведения кишечником в течение 7 дней составляла 0,8 %, что свидетельствует о полном всасывании препарата. Основной путь выведения препарата - через почки. Через 24 часа после перорального приема приблизительно 5-10 % дозы определяется в неизменном виде в моче; остальная часть выводится в виде 4-амино-5-имидазол-карбоксамид гидрохлорида (АИК), темозоломидовой кислоты или неидентифицированных полярных метаболитов.

Прием темозоломида вместе с пищей вызывает снижение C<sub>max</sub> на 33 % и уменьшение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 9 %.

Клиренс темозоломида в плазме крови не зависит от возраста, функции почек или курения. Фармакокинетический профиль у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести такой же, как у лиц с нормальной функцией печени.

У детей показатель AUC выше, однако, максимальная переносимая доза у детей и у взрослых одинакова и составляет 1000 мг/м<sup>2</sup> на один цикл лечения.

### **Показания к применению**

- 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 меланома – в качестве терапевтического средства первого ряда

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к темозоломиду или другим компонентам препарата, а также к дакарбазину
- 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)

### **С осторожностью**

- Пожилой возраст (старше 70 лет)
- Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция
- Нарушение функции почек или печени тяжелой степени тяжести

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Применение при беременности*

Исследования применения препарата Астроглиф® у беременных женщин не проводились. В доклинических исследованиях выявлено тератогенное действие и токсическое воздействие темозоломида на плод. В связи с этим применение препарата Астроглиф® противопоказано во время беременности.

### *Применение в период грудного вскармливания*

Не известно, выделяется ли темозоломид с грудным молоком. В связи с чем, в период лечения темозоломидом следует прекратить грудное вскармливание.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи.

Назначенная доза должна быть принята с использованием минимально возможного количества 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 Астроглиф® применяется в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 42 дней одновременно с проведением лучевой терапии (30 фракций в суммарной дозе 60 Гр). Снижение дозы не рекомендуется, однако прием препарата может прерываться в зависимости от переносимости. Возобновление приема возможно на протяжении всего 42-дневного периода комбинированного лечения и вплоть до 49 дня, но только при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное количество нейтрофилов не ниже  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , количество тромбоцитов - не ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ , общий критерий токсичности (ОКТ) 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 Астроглиф® во время комбинированной фазы лечения даны в таблице 1.

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

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

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

**Адьювантная терапия** назначается через 4 недели после завершения комбинированной терапии и проводится в виде 6 последовательных циклов.

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

Цикл 2: доза препарата может быть увеличена до  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  в день, при условии, что при ОКТ (за исключением алопеции, тошноты и рвоты) после первого цикла не превышает 2 степень, при этом абсолютное количество нейтрофилов было не ниже  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , а количество тромбоцитов - не ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

Если в цикле 2 доза препарата Астроглиф® не была увеличена, ее не следует увеличивать и в следующих циклах. Если в цикле 2 доза была  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ , в такой же суточной дозе препарат назначается и в следующих циклах (при отсутствии токсичности). В каждом цикле прием препарата Астроглиф® осуществляют в течение 5 дней подряд с последующим 23-дневным перерывом.

Рекомендации по снижению дозы в адьювантной фазе лечения даны в таблицах 2 и 3. На 22-й день лечения (21-й день после приема первой дозы препарата) необходимо провести исследование крови с подсчетом количества клеток. Отмену или снижение дозы препарата Астроглиф® следует проводить, руководствуясь таблицей 3.

Таблица 2. Ступени дозирования препарата Астроглиф® при адьювантной терапии

<i>Ступень</i>	<i>Доза (мг/м<sup>2</sup>/сут)</i>	<i>Примечание</i>
-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 Астроглиф® при адъювантной терапии

<i>Критерий токсичности</i>	<i>Уменьшить дозу на 1 ступень (см. табл. 2)</i>	<i>Прекращение приема</i>
Абсолютное количество нейтрофилов	$<1,0 \times 10^9/\text{л}$	*
Количество тромбоцитов	$<50 \times 10^9/\text{л}$	*
СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 3	Степень 4*

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

Прогрессирующая или рецидивирующая злокачественная глиома в форме мультиформной глиобластомы или анапластической астроцитомы (лечение взрослых и детей старше 3-х лет). Распространенная метастазирующая злокачественная меланома (лечение взрослых).

Пациентам, ранее не получавшим химиотерапию, препарат Астроглиф® назначают в дозе  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  1 раз в день на протяжении 5 дней подряд с последующим перерывом в приеме в течение 23 дней (общая продолжительность одного цикла лечения составляет 28 дней).

Для пациентов, ранее проходивших курс химиотерапии, начальная доза составляет  $150 \text{ мг}/\text{м}^2$  1 раз в день; во втором цикле доза может быть повышена до  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  в день в течение 5 дней при условии, что в первый день следующего цикла абсолютное количество нейтрофилов не ниже  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , а количество тромбоцитов не ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

#### Особые группы пациентов

##### *Дети*

Препарат Астроглиф® 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 темозоломида у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и почечной недостаточностью отсутствуют. Основываясь на данных фармакокинетики, маловероятно, что требуется снижение дозы у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени и любой степенью почечной недостаточности. Однако следует соблюдать осторожность при применении препарата 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 Астроглиф® при лечении прогрессирующей или рецидивирующей злокачественной глиомы или злокачественной меланомы.

У пациентов, принимающих препарат Астроглиф®, может развиваться миелосупрессия, включая длительную панцитопению. Возможно развитие апластической анемии, которая в единичных случаях приводила к летальному исходу. Развитие апластической анемии также может быть связано с применением ряда препаратов, таких как карбамазепин, фенитоин или сульфаметоксазол/триметоприм, поэтому при одновременном применении препарата Астроглиф® и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии. Начинать лечение препаратом Астроглиф® можно только при абсолютном количестве нейтрофилов  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ , полный клинический анализ крови должен быть выполнен на 22-й день (21-й день после приема первой дозы), но не позднее 48 ч после этого дня; далее - еженедельно, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет выше  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , а количество тромбоцитов не превысит  $100 \times 10^9/\text{л}$ . При абсолютном количестве нейтрофилов ниже  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  или тромбоцитов ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$  в ходе любого цикла лечения, доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень. Возможные дозы: 100 мг/м<sup>2</sup>/сут, 150 мг/м<sup>2</sup>/сут и 200 мг/м<sup>2</sup>/сут. Минимальная рекомендованная доза составляет 100 мг/м<sup>2</sup>/сут.

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

## Побочное действие

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при приеме темозоломида, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ( $\geq 10\%$  случаев), часто (от  $\geq 1\%$  до  $< 10\%$ ), нечасто (от  $\geq 0,1\%$  до  $< 1\%$ ), редко (от  $\geq 0,01\%$  до  $< 0,1\%$ ) и очень редко ( $< 0,01\%$ ).

### Впервые выявленная мультиформная глиобластома (взрослые пациенты)

В таблице ниже указаны нежелательные явления, возникшие в ходе клинических исследований у пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой во время комбинированного лечения и при адъювантной терапии темозоломидом.

Системно-органный класс	Частота	Характер реакции	
		Комбинированная терапия (лучевая + темозоломид)	Адъювантная терапия
Инфекционные и паразитарные заболевания	Часто	Прочие инфекции, <i>herpes simplex</i> , раневая инфекция, фарингит, кандидоз полости рта	Прочие инфекции, кандидоз полости рта
	Нечасто		<i>Herpes simplex</i> , <i>Herpes zoster</i> , гриппоподобный синдром
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения, лейкопения	Фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения
	Нечасто	Фебрильная нейтропения, анемия	Лимфопения, петехии
Нарушения со стороны эндокринной системы	Нечасто	Синдром Иценко-Кушинга	Синдром Иценко-Кушинга
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Анорексия	Анорексия
	Часто	Гиперкалиемия, потеря веса	Потеря веса
	Нечасто	Гипокалиемия, повышение щелочной фосфатазы, повышение веса	Гиперкалиемия, повышение веса
Нарушения психики	Часто	Беспокойство, эмоциональная лабильность, бессонница	Беспокойство, депрессия, эмоциональная лабильность, бессонница

	Нечасто	Возбуждение, апатия, поведенческие расстройства, депрессия, галлюцинации	Галлюцинации, амнезия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль	Судороги, головная боль
	Часто	Судороги, снижение сознания, сонливость, афазия, нарушение равновесия, головокружение, спутанность сознания, расстройство памяти, нарушение концентрации внимания, нейропатия, парестезии, расстройство речи, тремор	Гемипарез, афазия, нарушение равновесия, сонливость, спутанность сознания, головокружение, расстройство памяти, нарушение концентрации внимания, расстройство речи, неврологические расстройства (неуточненные), нейропатия, периферическая нейропатия, парестезия, нарушения речи, тремор
	Нечасто	Эпилептический статус, экстрапирамидные расстройства, гемипарез, атаксия, когнитивные нарушения, нарушение речи, нарушение походки, гиперестезия, гипестезия, неврологические расстройства (неуточненные), периферическая нейропатия	Гемиплегия, атаксия, нарушение координации, нарушение походки, гиперестезия, сенсорные нарушения
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нечеткость зрения	Ограничение поля зрения, нечеткость зрения, диплопия
	Нечасто	Гемианопсия, нарушение остроты зрения, дефект поля зрения, боль в глазу	Снижение остроты зрения, боль в глазу, сухость глаз
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Часто	Ухудшение слуха	Ухудшение слуха, звон в ушах
	Нечасто	Средний отит, звон в ушах, гиперакузия, боль в ухе	Глухота, головокружение, боль в ухе

Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Сердцебиение	
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Кровоизлияния, отеки, отеки ног	Кровоизлияния, тромбоз глубоких вен, отеки ног
	Нечасто	Мозговое кровоизлияние, гипертония	Эмболия легочной артерии, отеки, периферические отеки
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Часто	Одышка, кашель	Одышка, кашель
	Нечасто	Пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа	Пневмония, синусит, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь, алопеция	Сыпь, алопеция
	Часто	Дерматит, сухость кожи, эритема, зуд	Сухость кожи, зуд
	Нечасто	Экфолиация, реакции фотосенсибилизации, нарушение пигментации	Эритема, нарушение пигментации, повышенная потливость
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Мышечная слабость, артралгия	Мышечная слабость, артралгия, мышечно-скелетные боли, миалгия
	Нечасто	Миопатия, боль в спине, мышечно-скелетные боли, миалгия	Миопатия, боль в спине
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Учащенное мочеиспускание, недержание мочи	Недержание мочи
	Нечасто		Дизурия
Нарушения со стороны половых	Нечасто	Импотенция	Вагинальные кровотечения, меноррагия, аменорея,

органов и молочной железы			вагинит, боль в молочной железе
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Усталость	Усталость
	Часто	Аллергические реакции, лихорадка, лучевое повреждение, отек лица, боль, нарушение вкуса	Аллергические реакции, лихорадка, лучевое повреждение, боль, нарушение вкуса
	Нечасто	Астения, покраснение, ощущение жара, ухудшение состояния, дрожь, изменение цвета языка, паросмия, жажда	Астения, отек лица, боль, ухудшение состояния, дрожь, нарушения со стороны зубов
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	Часто	Повышение АЛТ	Повышение АЛТ
	Нечасто	Повышение печеночных ферментов, повышение ГГТ, повышение АСТ	

#### *Лабораторные показатели*

Миелосупрессия (нейтропения и тромбоцитопения) является дозолимитирующим побочным эффектом. В обеих группах (при комбинированной и монотерапии) нарушения 3 и 4 степени со стороны нейтрофилов, включая нейтропению, отмечены у 8 % пациентов, а со стороны тромбоцитов, включая тромбоцитопению, у 14 % пациентов.

#### Прогрессирующая или рецидивирующая злокачественная глиома (взрослые и дети старше 3-х лет) или злокачественная меланома (взрослые)

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* редко – оппортунистические инфекции, включая пневмонию, вызванную *Pneumocystis carinii*.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто – нейтропения или лимфопения (степень 3-4), тромбоцитопения (степень 3-4); часто – панцитопения, анемия (степень 3-4), лейкопения. При лечении пациентов с глиомой и метастазирующей меланомой тромбоцитопения и нейтропения 3 или 4 степени встречались у 19 % и 17 % при глиоме и у 20 % и 22 % – при меланоме. Это потребовали госпитализации и/или отмены препарата в 8 % и 4 % случаев соответственно при глиоме и в 3 % и 1,3 % – при меланоме. Угнетение костного мозга развивалось обычно в течение первых нескольких циклов

лечения, с максимумом между 21 и 28 днями; восстановление происходило быстро, обычно в течение 1-2 недель. Признаков кумулятивной миелосупрессии не отмечалось.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто – анорексия; часто – снижение массы тела.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто – головная боль; часто – сонливость, головокружение, парестезия.

*Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:* часто – одышка.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – рвота, тошнота, запор; часто – диарея, боль в животе, диспепсия. Наиболее частыми были тошнота и рвота. В большинстве случаев эти явления были 1-2 (от легкой до умеренной) степени выраженности и проходили самостоятельно или легко контролировались при помощи стандартной противорвотной терапии. Частота выраженной тошноты и рвоты – 4 %.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – сыпь, зуд, алопеция; очень редко – многоформная эритема, эритродермия, крапивница, экзантема.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто – усталость; часто – лихорадка, астения, дрожь, недомогание, боль, нарушение вкуса; очень редко – аллергические реакции, включая анафилаксию, ангионевротический отек.

#### Опыт пострегистрационного применения

При пострегистрационном применении были дополнительно выявлены следующие побочные реакции:

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* нечасто – цитомегаловирусная инфекция, реактивация инфекций, таких как цитомегаловирус и гепатит В (включая случаи с летальным исходом).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень редко – длительная панцитопения, апластическая анемия (включая случаи с летальным исходом).

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования:* очень редко – миелодиспластический синдром (МДС), вторичные злокачественные заболевания, включая миелоидный лейкоз.

*Нарушения со стороны эндокринной системы:* нечасто – несхарный диабет.

*Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:* очень редко – интерстициальный пневмонит/пневмонит, легочный фиброз, дыхательная недостаточность (включая случаи с летальным исходом).

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – повышение печеночных ферментов; нечасто – гипербилирубинемия, холестаз, гепатит, повреждение печени, печеночная недостаточность (включая случаи с летальным исходом).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

### **Передозировка**

*Симптомы:* при применении препарата в дозах 500, 750, 1000 и 1250 мг/м<sup>2</sup> (суммарная доза, полученная за цикл лечения) дозолимитирующей токсичностью была гематологическая токсичность, которая отмечалась при приеме любой дозы, но более выражено - при более высоких дозах. Описан случай передозировки (прием дозы 2000 мг в день в течение 5 дней), в результате которой развились панцитопения, пирексия, полиорганная недостаточность и смерть. При приеме препарата более 5 дней (вплоть до 64 дней), в числе других симптомов передозировки отмечалось угнетение кроветворения, осложненное или не осложненное инфекцией, в некоторых случаях длительное и выраженное, с фатальным исходом.

*Лечение:* антидот к препарату Астроглиф® не известен. Рекомендуется гематологический контроль и при необходимости - симптоматическая терапия.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Совместный прием с ранитидином не приводит к клинически значимому изменению степени всасывания темозоломида.

Совместный прием с дексаметазоном, прохлорперазином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, ондансетроном, блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов не изменяет клиренс темозоломида.

Совместное применение с вальпроевой кислотой вызывает слабо выраженное снижение клиренса темозоломида.

В связи с тем, что темозоломид не метаболизируется в печени и слабо связывается с белками плазмы крови, его действие на фармакокинетику других лекарственных средств маловероятно.

Применение темозоломида совместно с другими препаратами, угнетающими костный мозг, может увеличить вероятность миелосупрессии.

## Особые указания

Проведение профилактической противорвотной терапии рекомендуется перед началом комбинированного лечения (с лучевой терапией) и настоятельно рекомендуется во время адъювантной терапии впервые выявленной мультиформной глиобластомы.

Если на фоне лечения препаратом Астроглиф<sup>®</sup> возникает тошнота или рвота, при последующих приемах рекомендуется проводить противорвотную терапию. Противорвотные препараты можно применять как до, так и после приема препарата Астроглиф<sup>®</sup>. Даже если рвота развилась в первые 2 часа после приема препарата Астроглиф<sup>®</sup>, повторять прием препарата в тот же день не следует.

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), таким пациентам рекомендуется проведение профилактического лечения против возбудителя *Pneumocystis carinii*. Хотя более частое развитие пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, ассоциируется с более продолжительными сроками лечения темозоломидом, повышенную осторожность в отношении возможного развития пневмоцистной пневмонии следует проявлять в отношении всех пациентов, получающих препарат Астроглиф<sup>®</sup>, особенно в сочетании с глюкокортикостероидами.

Фармакокинетические показатели темозоломида у лиц с нормальной функцией печени и у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести близко сопоставимы. Данных о применении темозоломида у пациентов с выраженным нарушением функции печени класса С по классификации Чайлд-Пью или нарушением функции почек не имеется. На основании данных изучения фармакокинетических свойств темозоломида представляется маловероятным, что пациентам даже с выраженным нарушением функции печени или почек может потребоваться снижение дозы препарата. Тем не менее, при назначении препарата Астроглиф<sup>®</sup> таким пациентам следует проявлять осторожность. Очень редко при лечении темозоломидом отмечалась печеночная недостаточность, включая случаи со смертельным исходом. В связи с этим, рекомендуется проводить анализ функции печени перед началом лечения препаратом Астроглиф<sup>®</sup>. Во время лечения пациент также должен находиться под тщательным наблюдением врача для оценки пользы/риска продолжения терапии.

Сообщалось о развитии гепатита вследствие реактивации вируса гепатита В (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 окончания лечения темозоломидом. Терапия должна быть прекращена у пациентов с признаками активной инфекции ВГВ.

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

Из-за риска развития необратимого бесплодия на фоне лечения препаратом Астроглиф® 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.

Клинический опыт применения темозоломида при мультиформной глиобластоме у детей до 3 лет и при меланоме у детей до 18 лет отсутствует. Имеется ограниченный опыт применения темозоломида при глиоме у детей старше 3 лет.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Некоторые побочные эффекты препарата со стороны нервной системы, такие как сонливость, чувство усталости, головная боль, головокружение и нарушение концентрации внимания могут отрицательно влиять на способность управления транспортным средством или выполнения других потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

### **Формы выпуска**

Капсулы, 5 мг, 20 мг, 100 мг, 130 мг, 140 мг, 180 мг и 250 мг.

5 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

5, 20, 30 капсул в банку из полимерных материалов с винтовой горловиной и крышкой навинчиваемой из полипропилена и полиэтилена низкого давления.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Каждую банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**

Отпускается по рецепту.

**Производитель**

АО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 107023, г. Москва, Барабанный пер., д. 3.

Адрес производства: Россия, 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14.

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Адрес принятия претензий: Россия, 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14.

Начальник Управления по клиническим  
исследованиям и регуляторной  
деятельности АО «ВЕРОФАРМ»

Н.В. Соломахина