

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ТЕМОЗОЛЕКС**

Регистрационный номер: ЛП-005160 от 06.11.2018

Торговое наименование препарата: Темозолекс

Международное непатентованное наименование препарата: темозоломид

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

Действующее вещество:

Темозоломид 5 мг, 20 мг, 100 мг, 130 мг, 140 мг, 180 мг, 250 мг.

Вспомогательные вещества:

Лактоза безводная – 50,00/200,00/67,60/87,88/94,64/121,68/169,00 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 14,60/58,40/10,00/13,00/14,00/18,00/25,00 мг; кремния диоксид коллоидный – 8,00/32,00/8,00/10,40/11,20/14,40/20,00 мг; винная кислота – 0,80/3,20/11,00/14,30/15,40/19,80/27,50 мг; стеариновая кислота – 1,60/6,40/3,40/4,42/4,76/6,12/8,50 мг.

Состав твердых желатиновых капсул («Капсугель», Бельгия)

Для дозировки 5 мг:

Корпус капсулы: титана диоксид – 2 %, желатин – до 100 %.

Крышечка капсулы: титана диоксид – 2 %, желатин – до 100 %.

Для дозировки 20 мг:

Корпус капсулы: краситель бриллиантовый голубой – 0,15 %, титана диоксид – 1,1253 %, желатин – до 100 %.

Крышечка капсулы: краситель бриллиантовый голубой – 0,15 %, титана диоксид – 1,8817 %, желатин – до 100 %.

Для дозировки 100 мг:

Корпус капсулы: краситель бриллиантовый голубой – 0,15 %, титана диоксид – 1,8817 %, желатин – до 100 %.

Крышечка капсулы: краситель бриллиантовый голубой – 0,15 %, титана диоксид – 1,8817 %, желатин – до 100 %.

Для дозировки 130 мг:

Корпус капсулы: титана диоксид – 2 %, желатин – до 100 %.

Крышечка капсулы: краситель пунцовый [Понсо 4R] – 0,2401 %, диоксид титана – 1,5004 %, краситель солнечный закат желтый – 1,2753 %, желатин – до 100 %.

Для дозировки 140 мг:

Корпус капсулы: индигокармин – 0,0632 %, краситель пунцовый [Понсо 4R] – 1,2637 %, титана диоксид – 0,7362 %, желатин – до 100 %.

Крышечка капсулы: индигокармин – 0,0632 %, краситель пунцовый [Понсо 4R] – 1,2637 %, титана диоксид – 0,7362 %, желатин – до 100 %.

Для дозировки 180 мг:

Корпус капсулы: краситель пунцовый [Понсо 4R] – 1,36 %, оксид железа красный – 0,85 %, титана диоксид – 2,50 %, желатин – до 100 %.

Крышечка капсулы: краситель пунцовый [Понсо 4R] – 1,36 %, оксид железа красный – 0,85 %, титана диоксид – 2,50 %, желатин – до 100 %.

Для дозировки 250 мг:

Корпус капсулы: титана диоксид – 2 %, желатин – до 100 %.

Крышечка капсулы: титана диоксид – 2 %, желатин – до 100 %.

Описание

Дозировка 5 мг: твердые желатиновые капсулы № 3, корпус белого цвета, крышечка белого цвета.

Дозировка 20 мг: твердые желатиновые капсулы № 0, корпус синего цвета, крышечка голубого цвета.

Дозировка 100 мг: твердые желатиновые капсулы № 2, корпус голубого цвета, крышечка голубого цвета.

Дозировка 130 мг: твердые желатиновые капсулы № 1, корпус белого цвета, крышечка оранжевого цвета.

Дозировка 140 мг: твердые желатиновые капсулы № 1, корпус коричневого цвета, крышечка коричневого цвета.

Дозировка 180 мг: твердые желатиновые капсулы № 0, корпус красного цвета, крышечка красного цвета.

Дозировка 250 мг: твердые желатиновые капсулы № 0; корпус белого цвета, крышечка белого цвета.

Содержимое капсул – порошок от почти белого цвета до светло-розового, возможно присутствие розовых вкраплений.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.

КОД АТХ: L01AX03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 – монометилтриазеноимидазолкарбоксамид (МТИК). Считается, что цитотоксичность МТИК обусловлена в первую очередь алкилированием гуанина в положении O⁶ и дополнительным алкилированием в положении N⁷. 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_{max}) 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 темозоломида – 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-имидазолкарбоксамид гидрохлорида (АИК), темозоломидовой кислоты или неидентифицированных полярных метаболитов.

Прием темозоломида вместе с пищей вызывает снижение C_{max} 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/м² на один цикл лечения.

Показания к применению

- впервые выявленная мультиформная глиобластома – комбинированное лечение с лучевой терапией с последующей адьювантной 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 (ДТИК);
- 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

- редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- пожилой возраст (старше 70 лет);
- нарушение функции почек или печени тяжелой степени тяжести.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Не известно, выделяется ли темозоломид с грудным молоком. В связи с этим во время лактации следует отказаться от грудного вскармливания, либо от приема препарата.

Способ применения и дозы

Внутри, натощак, не менее чем за один 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. Темозоломид применяется 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 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 1500/мкл ($1,5 \times 10^9/\text{л}$), количество тромбоцитов – не ниже 100000/мкл (100×10^9), 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 во время комбинированной фазы лечения даны в таблице 1.

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

Критерий токсичности	Перерыв в приеме препарата*	Прекращение приема препарата
Абсолютное количество нейтрофилов	>500/мкл ($>0,5 \times 10^9/\text{л}$), но <1500/мкл ($<1,5 \times 10^9/\text{л}$)	<500/мкл ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$)
Количество тромбоцитов	>10000/мкл ($>10 \times 10^9/\text{л}$), но <100000/мкл ($<100 \times 10^9/\text{л}$)	<10000/мкл ($<10 \times 10^9/\text{л}$)
СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 2	Степень 3 или 4

* Возобновление приема темозоломида возможно при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное количество нейтрофилов не ниже 1500/мкл ($1,5 \times 10^9/\text{л}$), количество тромбоцитов – не ниже 100000/мкл ($100 \times 10^9/\text{л}$), СТС 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: темозоломид назначается в дозе 150 мг/м² в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении.

Цикл 2: доза препарата может быть увеличена до 200 мг/м² в день, при условии, что при первом цикле 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 ($1,5 \times 10^9/\text{л}$), а количество тромбоцитов – не ниже 100000/мкл ($100 \times 10^9/\text{л}$).

Если в цикле 2 доза темозоломида 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 темозоломида 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 темозоломида следует проводить, руководствуясь таблицей 3.

Таблица 2. Ступени дозирования темозоломида при адьювантной терапии

Степень	Доза (мг/м ² /сут)	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 темозоломида при адьювантной терапии

Критерий токсичности	Уменьшить дозу на 1 ступень (см. табл. 2)	Прекращение приема
Абсолютное количество нейтрофилов	<1000/мкл ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$)	*
Количество тромбоцитов	<50000/мкл ($<50 \times 10^9/\text{л}$)	*
СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты 1 и рвоты)	Степень 3	Степень 4*

* препарат следует отменить, если требуется снижение дозы до <100 мг/м², 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, темозоломид назначают в дозе 200 мг/м² 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 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 первый день следующего цикла абсолютное количество нейтрофилов не ниже 1500/мкл ($1,5 \times 10^9/\text{л}$), а количество тромбоцитов не ниже 100000/мкл ($100 \times 10^9/\text{л}$).

Особые группы пациентов

Дети

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 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 темозоломида при лечении прогрессирующей или рецидивирующей злокачественной глиомы или злокачественной меланомы

У пациентов, принимающих темозоломид, 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 темозоломида и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии. Начинать лечение темозоломидом можно только при абсолютном количестве нейтрофилов $>1500/\text{мкл}$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов $>100000/\text{мкл}$ ($100 \times 10^9/\text{л}$), 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 1500/мкл ($1,5 \times 10^9$), а количество тромбоцитов не превысит 100000/мкл (100×10^9). При абсолютном количестве нейтрофилов ниже 1000/мкл ($1,0 \times 10^9$) или тромбоцитов ниже 50000/мкл (50×10^9) в ходе любого цикла лечения, доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень. Возможные дозы: 100 мг/м²/сут, 150 мг/м²/сут и 200 мг/м²/сут. Минимальная рекомендованная доза составляет 100 мг/м²/сут.

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

Побочное действие

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при приеме темозоломида, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥ 10 % случаев), часто (от ≥ 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)

Комбинированная фаза лечения (с лучевой терапией)

Со стороны механизмов сопротивляемости инфекциям

Часто: кандидоз слизистой оболочки полости рта, herpes simplex, фарингит, раневая инфекция, другая инфекция.

Со стороны крови и лимфатической системы

Часто: лейкопения, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения;

Нечасто: анемия, фебрильная нейтропения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: отеки, в том числе ног, кровоизлияния;

Нечасто: ощущение сердцебиения, повышение артериального давления, кровоизлияние в мозг.

Со стороны органов дыхания

Часто: кашель, одышка;

Нечасто: пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа.

Со стороны эндокринной системы

Нечасто: синдром Иценко-Кушинга.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки, грудных желез

Очень часто: алопеция, сыпь;

Часто: дерматит, сухость кожи, эритема, зуд кожи, отек лица;

Нечасто: реакции фотосенсибилизации, нарушение пигментации, эксфолиация.

Со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль;

Часто: беспокойство, эмоциональная лабильность, бессонница, головокружение, афазия, расстройство равновесия, нарушение концентрации внимания, спутанность и снижение сознания, судороги, ухудшение памяти, нейропатия, парестезии, сонливость, расстройство речи, тремор;

Нечасто: агитация, апатия, поведенческие расстройства, депрессия, галлюцинации, нарушение восприятия, экстрапирамидные расстройства, дисфазия, атаксия, нарушение походки, гемипарез, гиперестезия, гипестезия, неврологические расстройства (неуточненные), эпилептический статус, периферические нейропатии, паросмия, жажда.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Часто: артралгия, мышечная слабость;

Нечасто: боль в спине, костно-мышечные боли, миалгия, миопатия.

Со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения;

Нечасто: боль в глазах, гемианопсия, нарушение зрения, снижение остроты зрения, ограничение полей зрения.

Со стороны мочеполовой системы

Часто: частое мочеиспускание, недержание мочи;

Не часто: импотенция

Со стороны органов слуха и вестибулярной системы

Часто: ухудшение слуха;

Нечасто: боль в ушах, гиперacusия, звон в ушах, средний отит.

Со стороны системы пищеварения

Очень часто: анорексия, запор, тошнота, рвота;

Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы, гипергликемия, снижение массы тела, боль в животе, диарея, диспепсия, дисфагия, стоматит, нарушение вкуса;

Нечасто: гипокалиемия, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение массы тела, изменение цвета языка, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, аспаратаминотрансферазы, ферментов печени.

Со стороны организма в целом

Очень часто: повышенная утомляемость;

Часто: лихорадка, болевой синдром, лучевое поражение, аллергическая реакция;

Нечасто: «приливы» жара к телу, астения, ухудшение состояния, озноб.

Адьювантная фаза лечения

Со стороны механизмов сопротивляемости инфекциям

Часто: кандидоз слизистой оболочки полости рта, другая инфекция;

Нечасто: herpes simplex, herpes zoster, гриппоподобный синдром.

Со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия, фебрильная нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения;

Нечасто: лимфопения, петехии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: отеки ног, кровоизлияния, тромбоз глубоких вен;

Нечасто: отеки, в том числе периферические, эмболия легочной артерии.

Со стороны органов дыхания

Часто: кашель, одышка;

Нечасто: пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, синусит, бронхит.

Со стороны эндокринной системы

Нечасто: синдром Иценко-Кушинга.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки, грудных желез

Очень часто: алопеция, сыпь;

Часто: сухость кожи, зуд кожи;

Нечасто: эритема, нарушение пигментации, повышенная потливость, боль в грудной железе, отек лица.

Со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль, судороги;

Часто: беспокойство, депрессия, эмоциональная лабильность, бессонница, головокружение, афазия, нарушение равновесия, нарушение концентрации внимания, спутанность сознания, дисфазия, расстройство речи, гемипарез, ухудшение памяти, неврологические расстройства (неуточненные), нейропатия, периферическая нейропатия, парестезии, сонливость, тремор;

Нечасто: галлюцинации, атаксия, нарушение координации, амнезия, нарушение походки, гемиплегия, гиперестезия, нарушения со стороны органов чувств.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Часто: артралгия, костно-мышечные боли, миалгия, мышечная слабость;

Нечасто: боль в спине, миопатия.

Со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения, диплопия, ограничение полей зрения;

Нечасто: боль в глазах, сухость глаз, снижение остроты зрения.

Со стороны мочеполовой системы

Часто: недержание мочи;

Нечасто: дизурия, аменорея, меноррагия, вагинальное кровотечение, вагинит.

Со стороны органов слуха и вестибулярной системы

Часто: ухудшение слуха, звон в ушах;

Нечасто: глухота, боль в ушах, вертиго.

Со стороны системы пищеварения

Очень часто: анорексия, запор, тошнота, рвота;

Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы, снижение массы тела, диарея, диспепсия, дисфагия, стоматит, сухость во рту, извращение вкуса;

Нечасто: гипергликемия, повышение массы тела, вздутие живота, недержание кала, геморрой, гастроэнтерит, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Со стороны организма в целом

Очень часто: повышенная утомляемость;

Часто: лихорадка, болевой синдром, лучевое поражение, аллергическая реакция, нарушения со стороны зубов.

Нечасто: астения, ухудшение состояния, озноб.

Лабораторные показатели

Миелосупрессия (нейтропения и тромбоцитопения) является дозолимитирующим побочным эффектом. Среди пациентов обеих групп (при комбинированной и адьювантной терапии) изменения 3 и 4 степени со стороны нейтрофилов, включая нейтропению, отмечены в 8 % случаев, а со стороны тромбоцитов, включая тромбоцитопению – в 14 % случаев.

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

Со стороны системы кроветворения

Очень часто: тромбоцитопения, нейтропения, лимфопения;

Часто: панцитопения, лейкопения, анемия.

При лечении больных с глиомой и метастазирующей меланомой были отмечены случаи тромбоцитопении и нейтропении 3 или 4 степени у 19 % и 17 % соответственно – при глиоме и у 20 % и 22 % соответственно – при меланоме. Госпитализация больного или/и отмена темозоломида при этом потребовалась 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, как правило, в течение 1-2 недель. Признаков кумулятивной миелосупрессии не отмечено.

Со стороны системы пищеварения

Очень часто: тошнота, рвота, запор, анорексия;

Часто: диарея, боль в животе, диспепсия, извращение вкуса. 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 %.

Со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль;

Часто: сонливость, головокружение, парестезии, астения, болевой синдром.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

Часто: сыпь, зуд, алопеция, петехии;

Очень редко: крапивница, экзантема, эритродермия, мультиформная эритема.

Прочие

Очень часто: повышенная утомляемость;

Часто: снижение массы тела, одышка, повышение температуры тела, озноб, общее недомогание;

Редко: оппортунистические инфекции, включая пневмоцистную пневмонию;

Очень редко: ангионевротический отек, аллергические реакции, включая анафилактический шок.

Данные постмаркетинговых исследований

В ходе постмаркетинговых исследований при применении темозоломида в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления: очень редко – мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, а также аллергические реакции, включая анафилаксию; фиброз легких, дыхательная недостаточность.

Заявлены случаи гепатотоксичности, включая повышение активности ферментов печени, гипербилирубинемия, холестаз и гепатит.

Очень редко при лечении темозоломидом отмечалась печеночная недостаточность, включая случаи со смертельным исходом.

Редко встречались оппортунистические инфекции, включая пневмонию, вызванную *Pneumocystis carinii*, а также реактивация инфекций, таких как цитомегаловирус и гепатит В. Очень редко сообщалось о случаях интерстициального пневмонита и пневмонита. Также очень редко отмечалось развитие миелодиспластического синдрома (МДС) и вторичных злокачественных процессов, включая лейкемию; очень редко встречалось развитие продолжительной панцитопении с риском развития апластической анемии, которая в единичных случаях приводила к летальному исходу. Со стороны эндокринной системы отмечены случаи развития несахарного диабета.

Передозировка

Симптомы

При применении препарата в дозах 500, 750, 1000 и 1250 мг/м² (суммарная доза, полученная за цикл лечения) дозозимитирующей 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 темозоломиду 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 H₂-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

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, особенно в сочетании с глюкокортикостероидами.

Противорвотная терапия

Проведение профилактической противорвотной терапии рекомендуется перед началом комбинированного лечения (с лучевой терапией) и настоятельно рекомендуется во время адьювантной 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.

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

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 печеночной недостаточностью легкой и средней степени не требуется. Фармакокинетические показатели темозоломида у лиц с нормальной функцией печени и у пациентов с нарушением функции печени слабой или средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью), сопоставимы.

Очень редко при лечении темозоломидом отмечалась печеночная недостаточность, включая случаи со смертельным исходом. В связи с этим необходимо проводить контроль функции печени перед началом лечения

препаратом. Если показатели превышают норму, врач должен оценить пользу/риск до начала терапии, включая риск развития печеночной недостаточности со смертельным 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.

Дети

Клинически 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.

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 лечения должны использовать надежные методы контрацепции.

Из-за риска развития необратимого бесплодия на фоне лечения препаратом 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 транспортными средствами и движущимися 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.

Форма выпуска

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

Первичная упаковка лекарственного препарата.

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

По 5, 10, 15, 20, 25, 30 капсул в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполнено ватой медицинской.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона для потребительской тары.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачке из картона для потребительской тары.

Условия хранения

В оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

В случае повреждения капсул остерегайтесь попадания содержимого капсулы на кожу, в глаза и нос.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту.

Производитель

АО «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД», Россия.

Адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД», Россия, 194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н, тел.: 8(495)961-20-63 доб. 7109, e-mail: info@pharmasyntez-nord.com