МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Тезалом®**

**Tezalom®**

МИНЗДРАВ РОССИИ
060922
СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Тезалом®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** темозоломид

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав**

**на 1 капсулу 20 мг/100 мг/140 мг/180 мг**

Действующее вещество:

Темозоломид, субстанция-смесь 507,6 мг/г 39,40 мг/197,00 мг/275,80 мг/354,60 мг

[*Действующее вещество субстанции-смеси:*

Темозоломид 20,00 мг/100,00 мг/140,00 мг/180,00 мг

*Вспомогательные вещества субстанции-смеси:* лактоза, кремния диоксид коллоидный, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), винная кислота]

Вспомогательные вещества: стеариновая кислота

**Состав твердых желатиновых капсул 20 мг/100 мг/140 мг/180 мг**

**(№ 5) / (№ 3) / (№ 1) / (№ 1)**

*Корпус:* титана диоксид (Е171), желатин

*Крышечка:* титана диоксид (Е171), желатин, индигокармин (Е132) (для капсулы 140 мг), краситель железа оксид желтый (Е172) (для капсул 20 мг и 180 мг), краситель железа оксид красный (Е172) (для капсул 100 мг и 180 мг)

**Описание**

*Капсулы 20 мг:*

Твердые желатиновые капсулы № 5, корпус капсулы белого цвета, крышечка желтого цвета. Содержимое капсул: порошок от белого/почти белого до светло-розового/светло-коричневого цвета.

*Капсулы 100 мг:*

Твердые желатиновые капсулы № 3, корпус капсулы белого цвета, крышечка розового цвета. Содержимое капсул: порошок от белого/почти белого до светло-розового/светло-коричневого цвета.

*Капсулы 140 мг:*

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус капсулы белого цвета, крышечка прозрачная, синего цвета. Содержимое капсул: порошок от белого/почти белого до светло-розового/светло-коричневого цвета.

*Капсулы 180 мг:*

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус капсулы белого цвета, крышечка коричневато-красного цвета. Содержимое капсул: порошок от белого/почти белого до светло-розового/светло-коричневого цвета.

**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 – монометилтриазеноимидазолкарбоксамида (МТИК). Считается, что цитотоксичность МТИК обусловлена, в первую очередь, алкилированием гуанина в положении $O^6$ и дополнительным алкилированием в положении $N^7$. По-видимому, цитотоксические повреждения, возникающие вследствие этого, запускают механизм аберрантного восстановления метилового остатка.

***Фармакокинетика***

Темозоломид после приема внутрь быстро всасывается и также быстро выводится из организма почками. Темозоломид быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в спинномозговую жидкость. Максимальная концентрация темозоломида ($C_{max}$) в плазме крови достигается в среднем через 0,5-1,5 часа (самое раннее – через 20 минут) после приема препарата. Период полувыведения ($T_{½}$) из плазмы крови составляет примерно 1,8 часа. Клиренс, объем распределения в плазме крови и $T_{½}$ не зависят от принятой внутрь дозы. Темозоломид слабо связывается с белками плазмы крови (12-16 %). После применения темозоломида внутрь средняя степень выведения

через кишечник в течение 7 дней составляла 0,8 %, что свидетельствует о полном всасывании препарата. Основной путь выведения темозоломида – почки. Через 24 часа после приема внутрь приблизительно 5-10 % принятой внутрь дозы определяется в неизмененном виде в моче, остальная часть выводится в виде 4-амино-5-имидазол-карбоксамида 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 потребления табака. Фармакокинетический профиль темозоломида у пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени (класс А или В по классификации Чайлд-Пью) такой же, как и 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/м$^2$ площади поверхности тела 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 злокачественная меланома – в качестве терапевтического средства первого ряда.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к темозоломиду и/или к любому из вспомогательных веществ, а также к дакарбазину (ДТИК).
- Выраженная миелосупрессия.
- Беременность и 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).

**С осторожностью**

- Пациенты пожилого возраста (старше 70 лет).
- Тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность.
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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

*Беременность*

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

*Период грудного вскармливания*

Сведения о проникновении темозоломида в грудное молоко человека отсутствуют. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Тезалом®, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины

*Фертильность*

*Женщины с детородным потенциалом*

Женщины детородного возраста во время лечения препаратом и как минимум в течение 6 месяцев после его окончания должны использовать надежные методы контрацепции, чтобы избежать беременности.

*Мужская фертильность*

Темозоломид может обладать генотоксическим эффектом. Поэтому мужчинам во время лечения темозоломидом и, как минимум, в течение 3-х месяцев после получения последней дозы следует использовать эффективные методы контрацепции. Перед началом лечения в случае необходимости рекомендуется обсудить возможность криоконсервации спермы из-за риска развития необратимого бесплодия.

**Способ применения и дозы**

Препарат Тезалом® принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи. Назначенная доза должна быть принята с использованием минимально возможного числа капсул. Капсулы нельзя вскрывать или разжевывать, следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

При повреждении капсулы следует избегать контакта содержимого капсулы с кожными покровами или слизистой оболочкой глаз и носа. Если содержимое капсулы все же

случайно попало на кожу или слизистые оболочки, следует немедленно и тщательно промыть их водой.

***Впервые выявленная мультиформная глиобластома*** *(лечение взрослых пациентов (старше 18 лет))*

***Первичное лечение проводят в комбинации с лучевой терапией***. Препарат Тезалом® применяется в дозе 75 мг/м$^2$ площади поверхности тела ежедневно в течение 42-х 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 условий: абсолютное количество нейтрофилов – не ниже 1500/мкл ($1,5\times10^9$/л), количество тромбоцитов – не ниже 100000/мкл ($100\times10^9$/л), критерий токсичности (CTC) 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 Тезалом® во время комбинированной фазы лечения даны в Таблице 1.

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

| **Критерий токсичности** | **Перерыв в приеме препарата Тезалом®*** | **Прекращение приема препарата Тезалом®** |
|---|---|---|
| Абсолютное количество нейтрофилов | ≥ 500/мкл (≥ $0,5\times10^9$/л), но < 1500/мкл (< $1,5\times10^9$/л) | < 500/мкл (< $0,5\times10^9$/л) |
| Количество тромбоцитов | ≥ 10000/мкл (≥ $10\times10^9$/л), но < 100000/мкл (< $100\times10^9$/л) | < 10000/мкл (< $10\times10^9$/л) |
| CTC (негематологическая токсичность, за исключением алопеции, тошноты и рвоты) | Степень 2 | Степень 3 или 4 |

*Возобновление приема препарата Тезалом® возможно при соблюдении всех перечисленных условий: абсолютное количество нейтрофилов – не ниже 1500/мкл ($1,5\times10^9$/л), количество тромбоцитов – не ниже 100000/мкл ($100\times10^9$/л), критерий токсичности (CTC) не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты).

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

Цикл 1: препарат Тезалом® назначается в дозе 150 мг/м$^2$ площади поверхности тела в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении.

Цикл 2: доза препарата Тезалом® может быть увеличена до 200 мг/м$^2$ площади поверхности тела в день при условии, что при первом цикле лечения выраженность негематологической токсичности (в соответствии со шкалой токсичности CTC) не превышала степени 2 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты), при этом абсолютное количество нейтрофилов было не ниже 1500/мкл (1,5×10$^9$/л), а количество тромбоцитов – не ниже 100000/мкл (100×10$^9$/л).

Если в цикле 2 доза препарата Тезалом® не была увеличена, ее не следует увеличивать и в следующих циклах. Если в цикле 2 доза была 200 мг/м$^2$ площади поверхности тела, то в такой же суточной дозе препарат назначается и в следующих циклах (при отсутствии токсичности).

В каждом цикле прием препарата Тезалом® 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 Тезалом®) необходимо провести исследование крови с подсчетом количества клеток. Отмену или снижение дозы препарата Тезалом® следует проводить, руководствуясь Таблицей 3.

**Таблица 2. Ступени дозирования препарата Тезалом® при адъювантной терапии**

| Ступень | Доза (мг/м$^2$/день) | Примечание |
|---|---|---|
| - 1 | 100 | Уменьшение дозы с учетом предшествующей токсичности (см. таблицу 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 Тезалом® при адъювантной терапии**

| Критерий токсичности | Уменьшение дозы препарата Тезалом® на 1 ступень (см. таблицу 2) | Прекращение приема препарата Тезалом® |
|---|---|---|
| Абсолютное количество нейтрофилов | < 1000/мкл (< 1,0×10$^9$/л) | * |
| Количество тромбоцитов | < 50000/мкл (< 50×10$^9$/л) | * |

| | | |
|---|---|---|
| СТС (негематологическая токсичность, за исключением алопеции, тошноты и рвоты) | Степень 3 | Степень 4* |

*Препарат Тезалом® следует отменить, если требуется снижение дозы до < 100 мг/м$^2$ площади поверхности тела, 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 3-х лет и старше). Распространенная метастазирующая злокачественная меланома (лечение взрослых)***

Пациентам, ранее не получавшим химиотерапию, препарат Тезалом® назначается в дозе 200 мг/м$^2$ площади поверхности тела 1 раз в день на протяжении 5 дней подряд с последующим перерывом в приеме препарата в течение 23-х дней (общая продолжительность одного цикла лечения составляет 28 дней). Для пациентов, ранее проходивших курс химиотерапии, начальная доза составляет 150 мг/м$^2$ площади поверхности тела 1 раз в день, во втором цикле доза может быть повышена до 200 мг/м$^2$ площади поверхности тела в день в течение 5 дней при условии, что в первый день следующего цикла абсолютное количество нейтрофилов не ниже 1500/мкл ($1,5\times10^9$/л), а количество тромбоцитов не ниже 100000/мкл ($100\times10^9$/л).

*Особые группы пациентов*

*Дети*

Препарат Тезалом® у детей 3-х лет и старше следует применять только при рецидивирующей или прогрессирующей злокачественной глиоме. Опыт применения темозоломида у детей данной возрастной категории очень ограниченный. Данные о применении темозоломида у детей младше 3-х 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 (класс А и В по классификации Чайлд-Пью). Данные по режиму дозирования препарата Тезалом® 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 (класс С по классификации Чайлд-Пью) 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, установлено, что 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 Тезалом® при лечении прогрессирующей или рецидивирующей злокачественной глиомы или злокачественной меланомы***

У пациентов, получающих препарат Тезалом®, 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 + триметоприм, поэтому при одновременном применении препарата Тезалом® и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии.

Начинать лечение препаратом Тезалом® можно только при абсолютном количестве нейтрофилов ≥ 1500/мкл (≥ $1,5\times10^9$/л) и тромбоцитов ≥ 100000/мкл (≥ $100\times10^9$/л). Полный клинический анализ крови должен быть выполнен на 22-й день (21-й день после приема первой дозы), но не позднее 48 часов после этого дня и далее – еженедельно, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет выше 1500/мкл ($1,5\times10^9$/л), а количество тромбоцитов не превысит 100000/мкл ($100\times10^9$/л). При абсолютном количестве нейтрофилов ниже 1000/мкл ($1,0\times10^9$/л) или тромбоцитов ниже 50000/мкл ($50\times10^9$/л) в ходе любого цикла лечения, доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень. Возможные дозы: 100 мг/м$^2$, 150 мг/м$^2$ и 200 мг/м$^2$ площади поверхности тела. Минимальная рекомендованная доза составляет 100 мг/м$^2$ площади поверхности тела.

Максимальная длительность лечения составляет 2 года. При появлении признаков прогрессирования заболевания лечение препаратом Тезалом® следует прекратить.

**Побочное действие**

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при приеме препарата Тезалом®, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥ 10 %), часто (от ≥ 1 % до < 10 %), нечасто (от ≥ 0,1 % до < 1 %), редко (от ≥ 0,01 % до < 0,1 %), очень редко (< 0,01 %), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

***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 терапия + темозоломид)** | **Адъювантная терапия** |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | Часто | Кандидоз слизистой оболочки полости рта, *herpes simplex*, раневая инфекция, фарингит, другая инфекция | Кандидоз слизистой оболочки полости рта, другая инфекция |
| | Нечасто | - | *Herpes simplex, Herpes zoster*, 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 | Гипергликемия, снижение массы тела | Снижение массы тела |
| | Нечасто | Гипокалиемия, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение массы тела | Гипергликемия, повышение массы тела |
| Нарушения | Часто | Беспокойство, | Беспокойство, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| психики | | эмоциональная лабильность, бессонница | 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, парестезия, 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 | Гемиплегия, атаксия, нарушение координации, нарушение |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | нарушения, дисфазия, нарушение походки, гиперестезия, гипестезия, неврологические расстройства (неуточненные), периферическая нейропатия | походки, гиперестезия, сенсорные нарушения |
| Нарушения со стороны органа зрения | Часто | Нечеткость зрения | Ограничение полей зрения, нечеткость зрения, диплопия |
| | Нечасто | Гемианопсия, нарушение зрения, снижение остроты зрения, ограничение полей зрения, боль в глазах | Снижение остроты зрения, боль в глазах, сухость глаз |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения | Часто | Снижение слуха | Снижение 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, повышение артериального давления | Эмболия легочной артерии, отеки, периферические отеки |
| Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения | Часто | Одышка, кашель | Одышка, кашель |
| | Нечасто | Пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа | Пневмония, синусит, инфекции 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 слизистой оболочки полости рта |
| | Нечасто | - | Вздутие живота, недержание кала, желудочно-кишечные расстройства (неуточненные), гастроэнтерит, геморрой |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Очень часто | Кожная сыпь, алопеция | Кожная сыпь, алопеция |
| | Часто | Дерматит, сухость кожи, эритема, кожный зуд | Сухость кожи, кожный зуд |
| | Нечасто | Эксфолиация, реакция фотосенсибилизации, нарушение пигментации | Эритема, нарушение пигментации, повышенное потоотделение |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Часто | Мышечная слабость, артралгия | Мышечная слабость, артралгия, скелетно-мышечные боли, миалгия |
| | Нечасто | Миопатия, боль в спине, скелетно-мышечные 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 органов и молочной железы | Нечасто | Импотенция | Вагинальные кровотечения, меноррагия, аменорея, 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 «приливов» жара к телу, ухудшение состояния, дрожь, изменение цвета языка, паросмия, жажда | Астения, отек лица, боль, ухудшение состояния, дрожь, нарушения со стороны зубов |
| Лабораторные и инструментальные данные | Часто | Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови | Повышение активности АЛТ в плазме крови |
| | Нечасто | Повышение активности «печеночных» ферментов, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови | - |

*Лабораторные показатели*

Миелосупрессия (нейтропения и тромбоцитопения) является дозолимитирующим побочным эффектом. Среди пациентов обеих групп (при комбинированной терапии 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 3-х лет и старше) 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 – тромбоцитопения (степень 3-4), нейтропения или лимфопения (степень 3-4);

часто – панцитопения, лейкопения, анемия (степень 3-4). При лечении пациентов с глиомой и метастазирующей меланомой тромбоцитопения и нейтропения 3 или 4 степени встречались: при глиоме – у 19 % и 17 %, при меланоме – у 20 % и 22 %. Госпитализация пациента и/или отмена темозоломида при этом потребовалась: при глиоме – в 8 % и 4 % случаев, при меланоме – в 3 % и 1,3 %. Угнетение костного мозга развивалось обычно в течение первых нескольких циклов лечения с максимумом между 21 и 28 днями, восстановление происходило быстро, как правило, 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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

часто – одышка.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

очень часто – тошнота, рвота, 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 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 – кожная сыпь, кожный зуд, алопеция;

очень редко – мультиформная эритема, крапивница, экзантема, эритродермия.

*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, вызванных цитомегаловирусом, вирусом гепатита В (включая случаи с летальным исходом), герпетический менингоэнцефалит (включая случаи с летальным исходом), сепсис (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 – несахарный 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 активности «печеночных» ферментов в плазме крови;

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;

частота неизвестна: лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром).

**Передозировка**

При применении препарата Тезалом® в дозах 500, 750, 1000 и 1250 мг/м$^2$ площади поверхности тела (суммарная доза, полученная за 5-дневный цикл лечения) дозолимитирующей токсичностью (по данным клинической оценки у пациентов) является гематологическая токсичность, которая отмечалась при приеме любой дозы, но более выраженно – 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 больше 5 дней (вплоть до 64 дней) в числе других симптомов передозировки отмечалось угнетение кроветворения, осложненное или неосложненное инфекцией, в некоторых случаях длительное и выраженное, с летальным исходом.

*Лечение*

Антидот неизвестен. Рекомендуется гематологический контроль и при необходимости – симптоматическая терапия.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Прием темозоломида одновременно с ранитидином не приводит к клинически значимому изменению степени всасывания темозоломида.

Одновременный прием с дексаметазоном, прохлорперазином, фенитоином, карбамазепином, ондансетроном, антагонистами $H_2$-гистаминовых рецепторов или фенобарбиталом не изменяет клиренс темозоломида. Одновременный прием с вальпроевой кислотой влечет за собой слабо выраженное, но статистически значимое снижение клиренса темозоломида.

Исследований, направленных на выявление 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 крови, его действие на фармакокинетику других лекарственных средств маловероятно.

Применение темозоломида одновременно с другими веществами, угнетающими костный мозг, может увеличить вероятность миелосупрессии.

Прием препарата Тезалом® вместе с пищей вызывает снижение $C_{max}$ на 33 % и уменьшение AUC на 9 %.

**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 пострегистрационном периоде 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 $\leq 1$ степени. Может наблюдаться более высокая частота возникновения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, при приеме темозоломида в более длительном режиме. Однако все пациенты, получающие темозоломид, особенно пациенты, получающие стероиды, подлежат пристальному наблюдению в отношении развития пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, независимо от схемы лечения. Были зарегистрированы случаи дыхательной недостаточности с летальным исходом у пациентов, получающих темозоломид, в частности в комбинации с дексаметазоном или другими стероидами.

*Вирус гепатита В*

Сообщалось о случаях гепатита, вызванного реактивацией вируса гепатита В, включая случаи с летальным исходом. Перед началом лечения у пациентов с положительными результатами серологического исследования на вирус гепатита В (в том числе с заболеванием в активной фазе) следует проконсультироваться с гепатологом. 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 провести контроль функции печени. Если показатели превышают норму, врач должен оценить соотношение «польза – риск» до начала терапии, включая риск развития печеночной недостаточности с летальным исходом. Пациентам, получающим 42-дневную схему лечения, контроль функции печени должен быть

повторно проведен в середине этого цикла терапии. У всех пациентов необходимо контролировать функцию печени после каждого цикла лечения. У пациентов со значительными отклонениями функции печени необходимо оценить соотношение «польза – риск» при принятии решения о продолжении терапии. Токсическое поражение печени может возникнуть через несколько недель и более после окончания применения препарата.

*Злокачественные заболевания*

Также очень редко наблюдались случаи развития миелодиспластического синдрома и вторичные злокачественные заболевания, в том числе миелолейкоз.

*Противорвотная терапия*

Тошнота и рвота часто связаны с приемом препарата.

Противорвотная терапия может применяться до или после применения темозоломида.

При впервые выявленной мультиформной глиобластоме у взрослых пациентов проведение противорвотной терапии рекомендуется как перед началом комбинированной фазы, так и настоятельно рекомендуется во время фазы монотерапии.

Пациентам с рецидивирующей или прогрессирующей глиомой, у которых наблюдалась тяжелая (степень 3 или 4) рвота в предыдущих циклах лечения, также 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 приводит 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. Применять препарат можно только при абсолютном числе нейтрофилов $\geq 1{,}5\times10$ % и тромбоцитов $\geq 100\times10^9$/л.

Клинический анализ крови должен быть выполнен на 22-й день (через 21 день после получения первой дозы) или в течение 48 часов с этого дня и еженедельно до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не составит $> 1{,}5\times10^9$/л и количество тромбоцитов не составит $> 100\times10^9$/л. При абсолютном числе нейтрофилов $< 1{,}0\times10^9$/л или тромбоцитов $< 50\times10^9$/л в ходе любого цикла лечения доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень (на 50 мг/м$^2$ площади поверхности тела). Уровни дозы включают 100 мг/м$^2$, 150 мг/м$^2$ и 200 мг/м$^2$ площади поверхности тела. Минимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг/м$^2$ площади поверхности тела.

*Дети*

Нет клинических данных по применению препарата у детей младше 3-х лет. Опыт применения у детей ограничен.

*Пациенты пожилого возраста (старше 70 лет)*

В клинических исследованиях у пациентов пожилого возраста наблюдался повышенный риск развития нейтропении и тромбоцитопении по сравнению с более молодыми пациентами, поэтому требуется особая осторожность при применении темозоломида у пациентов данной группы.

*Пациенты мужского пола*

Темозоломид может обладать генотоксическим эффектом. Поэтому мужчинам во время лечения темозоломидом и, как минимум, в течение 3-х месяцев после получения последней дозы следует использовать эффективные методы контрацепции. Перед началом лечения в случае необходимости рекомендуется обсудить возможность криоконсервации спермы из-за риска развития необратимого бесплодия.

*Женщины с детородным потенциалом*

Женщины детородного возраста во время лечения препаратом и как минимум в течение 6 месяцев после его окончания должны использовать надежные методы контрацепции, чтобы избежать беременности.

*Специальная информация о вспомогательных веществах*

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

**Влияние на способность управления 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 транспортными средствами или выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При возникновении вышеперечисленных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

**Форма выпуска**

Капсулы, 20 мг, 100 мг, 140 мг, 180 мг.

По 5 или 20 капсул во флаконе из темного стекла (тип III) объемом 15 мл, 30 мл или 50 мл, укупоренном завинчивающейся крышкой из полипропилена и полиэтилена низкой плотности с контролем первого вскрытия и защиты от детей. На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С, в оригинальном флаконе.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес**

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

**Производитель**

АО «Вектор-Медика», 630559, Россия,

Новосибирская обл., г.о. рп. Кольцово, рп. Кольцово, Научно-производственная зона, к. 13

**Фасовщик (Первичная упаковка)**

АО «Вектор-Медика», 630559, Россия,

Новосибирская обл., г.о. рп. Кольцово, рп. Кольцово, Научно-производственная зона, к. 13

**Упаковщик (Вторичная (потребительская) упаковка)**

АО «Вектор-Медика», 630559, Россия,

Новосибирская обл., г.о. рп. Кольцово, рп. Кольцово, Научно-производственная зона, к. 13

**Выпускающий контроль качества**

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70, факс: +7 (495) 994-70-78

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей**

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: +7 (495) 981-10-95, факс: +7 (495) 981-10-91

Представитель фирмы Тамкович Т. В.