МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002504-170619
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Темозоломид-Тева

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Темозоломид-Тева

Международное непатентованное или группировочное наименование: темозоломид

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула содержит: *действующее вещество* темозоломид 140,0 мг/180,0 мг; *вспомогательные вещества:* лактоза безводная 117,04 мг/150,48 мг, карбоксиметилкрахмал натрия тип А 14,0 мг/18,0 мг, кремния диоксид коллоидный 0,56 мг/0,72 мг, винная кислота 2,8 мг/3,6 мг, стеариновая кислота 5,6 мг/7,2 мг.

Желатиновая капсула: титана диоксид (Е171) 2,0 %, желатин до 100%.

Чернила для надписей на капсулах:

Голубые чернила (для дозировки 140 мг): шеллак 22-27%, этанол 33-38%, изопропанол 0,5-4%, бутанол 4-8%, пропиленгликоль 3-6%, аммиак водный 1-2%, индигокармин (Е 132) 24-28%.

Красные чернила (для дозировки 180 мг): шеллак 22-26%, этанол 26-30%, изопропанол 0,2-2%, бутанол 0,2-2%, пропиленгликоль 5-9%, аммиак водный 1-2%, вода 5-9%, калия гидроксид 0,5-1%, краситель железа оксид красный (Е 172) 27-31%.

Описание

Дозировка 140 мг. Белые непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 0, голубыми чернилами нанесены на крышке две полоски, на корпусе - «Т 140mg».

Дозировка 180 мг. Белые непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 0, красными чернилами нанесены на крышке две полоски, на корпусе - «Т 180mg».

Содержимое капсул - порошок от белого до белого с коричневатым или розоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - алкилирующее соединение

Код АТХ: L01AX03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Темозоломид - это имидазотетразиновый алкилирующий препарат, обладающий противоопухолевой активностью, который, попадая в системный кровоток при физиологических значениях pH, подвергается быстрому химическому превращению в цитотоксичный монометилтриазеноимидазолкарбоксамид (МТИК). Цитотоксическое действие МТИК обусловлено алкилированием гуанина в положении O^6 и дополнительным алкилированием в положении N^7 с последующим запуском механизма аберрантного восстановления метилового остатка. Нарушает структуру и синтез ДНК, клеточный цикл.

Фармакокинетика

Всасывание. После приема внутрь темозоломид быстро всасывается. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в среднем через 0,5-1,5 часов (самое раннее - через 20 минут) после приема темозоломида. Прием темозоломида вместе с пищей вызывает снижение C_{max} на 33% и уменьшение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 9%. После приема внутрь темозоломида, меченного ^{14}C, средняя степень выведения изотопа ^{14}C через кишечник в течение 7 дней составляла 0,8%, что свидетельствует о полном всасывании темозоломида.

Распределение. Быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в спинномозговую жидкость. Объем распределения не зависит от дозы. Слабо связывается с белками (10-20%).

Выведение. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 1,8 часа. Основной путь выведения темозоломида - через почки. Через 24 часа после приема внутрь приблизительно 5-10% дозы определяется в неизмененном виде в моче; остальная часть выводится в виде 4-амино-5-имидазол-карбоксамида гидрохлорида (АИК) или неидентифицированных полярных метаболитов. Клиренс и $T_{1/2}$ не зависят от дозы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях. Клиренс темозоломида в плазме крови не зависит от возраста, функции почек или курения. Фармакокинетический профиль темозоломида у пациентов с нарушением функции печени слабой или умеренной степени такой же, как у лиц с нормальной функцией печени.

У детей показатель AUC выше, чем у взрослых. Максимальная переносимая доза у детей и взрослых оказалась одинаковой и составила 1000 мг/м^2 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) в случае рецидива или прогрессирования заболевания после стандартной терапии.
- Распространенная метастазирующая злокачественная меланома - в качестве терапевтического средства первого ряда.

Противопоказания

Гиперчувствительность к темозоломиду, дакарбазину и другим компонентам препарата; выраженная миелосупрессия, беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 3 лет при лечении рецидивирующей или прогрессирующей злокачественной глиомы; детский возраст до 18 лет при лечении впервые выявленной мультиформной глиобластомы или злокачественной меланомы (эффективность и безопасность не определены).

С осторожностью

Пожилой возраст; нарушение функции почек или печени тяжелой степени тяжести; непереносимость лактозы; недостаточность лактазы; глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Темозоломид-Тева при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. Пациентки, применяющие препарат, должны быть осведомлены о потенциальной опасности для плода в случае, если беременность наступает во время лечения препаратом Темозоломид-Тева.

Неизвестно, проникает ли темозоломид в грудное молоко, поэтому в период грудного вскармливания необходимо прекратить либо кормление грудью, либо терапию препаратом Темозоломид-Тева.

Способ применения и дозы

Внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи. Необходимая доза должна быть принята с применением минимально возможного числа капсул. Капсулы нельзя вскрывать или разжевывать, их следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

Впервые выявленная мультиформная глиобластома

Взрослые

Комбинированное лечение с лучевой терапией: по 75 мг/м^2 ежедневно в течение 42 дней. Необходимо еженедельно оценивать состояние пациента. 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 дней при условии, если абсолютное число нейтрофилов (АЧН) не ниже 1500/мкл (1,5 х 10^9/л), количество тромбоцитов не ниже 100000/мкл, (100 х 10^9/л), а общие критерии токсичности (ОКТ) не выше 1 степени (за исключением алопеции, тошноты и рвоты). Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темозоломид-Тева во время комбинированного лечения представлены в таблице №1.

Таблица №1

Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темозоломид-Тева при комбинированном лечении с лучевой терапией

Критерии токсичности (КТ)	**Перерыв в приеме препарата Темозоломид-Тева***	**Прекращение приема препарата Темозоломид-Тева**
АЧН	≥ 500/мкл (≥0,5 х 10^9/л), но <1500/мкл (<1,5 х 10^9/л),	< 500/мкл (<0,5 х 10^9/л)
Количество тромбоцитов	≥ 10000/мкл (≥10 х 10^9/л), но < 100000/мкл (<100 х 10^9/л)	< 10000/мкл (<10 х 10^9/л)
ОКТ (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 2	Степень 3 и 4

* Возобновление приема препарата Темозоломид-Тева возможно при соблюдении всех перечисленных ниже условий: АЧН не ниже 1500/мкл (1,5 х 10^9/л), количество тромбоцитов - не ниже 100000/мкл (100 х 10^9/л), ОКТ не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты).

Адъювантная терапия. Через четыре недели после завершения комбинированной терапии препарат Темозоломид-Тева применяют в виде монотерапии в течение 6 дополнительных циклов.

Цикл 1: по 150 мг/м^2 в день в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении.

Цикл 2: доза препарата Темозоломид-Тева может быть увеличена до 200 мг/м^2 в день при условии, что ОКТ (за исключением алопеции, тошноты и рвоты) после первого цикла не превышает 2 степень, АЧН составляет не ниже 1500/мкл (1,5 х 10^9/л), и количество тромбоцитов - не ниже 100000/мкл (100 х 10^9/л). Если доза не была увеличена во 2 цикле,

увеличивать дозу во время следующих циклов не следует. В случае, если доза была увеличена до 200 мг/м^2 в день, в такой же суточной дозе препарат применяется и в следующих циклах (при отсутствии токсичности).

Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темозоломид-Тева при адъювантной терапии указаны в таблицах №2 и №3. Во время лечения анализ крови с подсчетом числа клеток должен быть взят на 22-й день (21 день после приема первой дозы). Доза должна быть уменьшена или препарат должен быть отменен в соответствии с информацией, указанной в таблице №3.

Таблица №2

Ступени дозирования препарата Темозоломид-Тева при адъювантной терапии

Ступень	Доза (мг/м^2 в день)	Примечание
-1	100	Уменьшение дозы с учетом токсичности во время предыдущего лечения (см. таблицу № 3)
0	150	Доза во время 1 цикла
1	200	Доза во время 2-6 циклов (при отсутствии токсичности)

Таблица №3

Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темозоломид-Тева при адъювантной терапии

КТ	Уменьшение дозы на 1 ступень (см. таблицу №2)	Прекращение лечения
АЧН	<1000/мкл (< 1,0 x 10^9/л)	Смотрите сноску*
Количество тромбоцитов	< 50000/мкл (< 50 x 10^9/л)	Смотрите сноску*
ОКТ (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 3	Степень 4*

* Препарат Темозоломид-Тева следует отменить, если требуется снижение дозы до < 100 мг/м^2 в день, а также в случае рецидива негематологической токсичности степени 3 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты) после снижения дозы.

Злокачественная глиома (мультиформная глиобластома или анапластическая астроцитома) в случае рецидива или прогрессирования заболевания после стандартной терапии (лечение взрослых и детей старше 3 лет).

Распространенная метастазирующая злокачественная меланома - в качестве терапевтического средства первого ряда (лечение взрослых)

Для пациентов, ранее не подвергавшихся химиотерапии: по 200 мг/м^2 в день однократно в течение 5 дней с последующим перерывом в приеме препарата в течение 23 дней (общая продолжительность одного цикла лечения составляет 28 дней).

Для пациентов, ранее проходивших курс химиотерапии: в 1 цикле - по 150 мг/м^2 в день; во 2 цикле доза может быть увеличена до 200 мг/м^2 в день в течение 5 дней при условии, что в первый день следующего цикла АЧН не ниже 1500/мкл (1,5 х 10^9/л), а количество тромбоцитов не ниже 100000/мкл (100 х 10^9/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 темозоломида 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) 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 темозоломида у данных групп пациентов.

Пациенты пожилого возраста

На основании данных, полученных методом фармакокинетического анализа у пациентов 19-78 лет, клиренс темозоломида не зависит от возраста. Однако у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) возрастает риск развития нейтропении и тромбоцитопении.

Рекомендации по модификации дозы препарата Темозоломид-Тева при лечении прогрессирующей или рецидивирующей злокачественной глиомы и распространенной метастазирующей злокачественной меланомы

Во время лечения клинический анализ крови должен быть выполнен на 22-й день (21 день после приема первой дозы), но не позднее 48 часов после этого дня, далее - 1 раз в неделю, при АЧН ≥1500/мкл (≥1,5 х 10^9/л), и количество тромбоцитов ≥ 100000/мкл (≥100 х 10^9/л). При АЧН ниже 1000/мкл (1,0 х 10^9/л) или тромбоцитов ниже 50000/мкл (50 х 10^9/л), в ходе

любого цикла лечения необходимо уменьшить дозу в следующем цикле на одну ступень. Возможные дозы -100 мг/м^2, 150 мг/м^2, 200 мг/м^2. Минимальная рекомендованная доза - 100 мг/м^2 в день.

Длительность лечения составляет максимально 2 года. При появлении признаков прогрессирования заболевания лечение 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 ≥0,1% до <1%), редко (от ≥0,01% до <0,1%) и очень редко (<0,01%).

Впервые выявленная мультиформная глиобластома (взрослые пациенты)

В таблице №4 указаны нежелательные явления, возникшие в ходе клинических исследований у пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой во время комбинированного лечения и при адъювантной терапии темозоломидом.

Таблица №4

Системно-органный класс	**Частота**	**Характер реакции**	
		Комбинированная терапия (лучевая+темозоломид)	**Адъювантная терапия**
Инфекционные паразитарные заболевания	Часто	Прочие инфекции, *herpes simplex*, раневая инфекция, фарингит, кандидоз слизистой оболочки полости рта	Прочие инфекции, кандидоз слизистой оболочки полости рта
	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
Нарушение со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Анорексия	Анорексия
	Часто	Гипергликемия, снижение массы тела	Снижение массы тела
	Нечасто	Гипокалиемия, повышение щелочной фосфатазы,	Гиперкалиемия, повышение массы

		повышение массы тела	тела
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
Нарушение 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	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, гипертония	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 во рту
	Нечасто		Вздутие живота, недержание кала, желудочно-кишечные расстройства, гастроэнтерит, геморрой
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь, алопеция	Сыпь, алопеция
	Часто	Дерматит, сухость кожи, эритема, зуд кожи	Сухость кожи, зуд
	Нечасто	Эксфолиация, реакции фотосенсибилизации, нарушение пигментации	Эритема, нарушение пигментации, повышенная потоотделение
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	Нечасто	Импотенция	Вагинальные

половых органов и молочной железы			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
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 jirovecii (синоним P. carinii).*

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто: нейтропения или лимфопения (степень 3-4), тромоцитопения (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 соответственно у 19% и 17% при глиоме и у 20% и 22% - при меланоме. Это потребовало 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 дыхательной системы, органов 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 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 таких инфекций как цитомегаловирус, вирус гепатита В, герпетический менингоэнцефалит, сепсис (включая случаи с летальным исходом).

Нарушение 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 миелоилный лейкоз.

Нарушения со стороны эндокринной системы: нечасто: несахарные диабет.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов 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: гипербилирубинемию, 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

При применении темозоломида в дозах 500, 750, 1000 и 1250 мг/м^2 (суммарная доза, полученная за 5-дневный цикл лечения) дозолимитирующей токсичностью была гематологическая токсичность, которая отмечалась при приеме любой дозы, но более выражено - при более высоких дозах. При приеме темозоломида более 5 дней (вплоть до 64 дней), в числе других побочных эффектов отмечалось угнетение кроветворения, осложненное или не осложненное инфекцией, в некоторых случаях длительное и выраженное, с летальным исходом.

Симптомы: панцитопения, гипертермия, полиорганная недостаточность, сопровождающиеся инфекцией или без инфекции, заканчивающиеся смертью.

Лечение: антидота нет, симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение препаратов, угнетающих функцию костного мозга, увеличивает вероятность развития миелосупрессии.

Вальпроевая кислота снижает клиренс темозоломида.

Одновременное применение темозоломида с ранитидином не приводит к изменению абсорбции темозоломида и изменению активности МТИК.

При одновременном применении с пищей на 33% снижается C_{max} и на 9% уменьшается AUC темозоломида, поэтому темозоломид необходимо принимать натощак.

На основании исследования популяционной фармакокинетики одновременное применение с дексаметазоном, прохлорперазином, фенитоином, карбамазепином, ондансетроном, Н2-гистаминовых рецепторов блокаторами и фенобарбиталом не изменяет клиренс темозоломида.

Исследований, направленных на выяснение воздействия темозоломида на метаболизм и выведение других препаратов, не проводилось. В связи с тем, что темозоломид не метаболизируется в печени и слабо связывается с белками, его действие на фармакокинетику других лекарственных средств маловероятно.

Особые указания

Оппортунистические инфекции и реактивация инфекций

В ходе лечения темозоломидом наблюдались оппортунистические инфекции (такие как пневмоцистная пневмония) и реактивация инфекций (таких как вирус гепатита В, цитомегаловирус) (см. раздел «Побочное действие»).

Герпетический менингоэнцефалит

В пострегистрационных случаях герпетический менингоэнцефалит (включая смертельные случаи) наблюдался у пациентов, получавших темозоломид в комбинации с лучевой терапией, включая случаи сопутствующего применения стероидов.

Пневмония, вызванная Pneumocystis jirovecii

Пациенты, получавшие совместно темозоломид и лучевую терапию в опытном исследовании в течение продленной схемы лечения продолжительностью 42 дня, продемонстрировали особый риск развития пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Таким образом, необходима профилактика PCP для всех пациентов, получающих совместное лечение с применением темозоломид и лучевой терапии в течение 42-дневной схемы (не более 49 дней), независимо от числа лимфоцитов. В случае возникновения лимфоцитопении, они должны продолжать получать профилактическое лечение до устранения лимфоцитопении до степени ≤ 1.

Часто встречается PCP при применении темозоломид в течение более продолжительного периода лечения. Тем не менее, все пациенты, получающие темозоломид, в частности пациенты, принимающие стероиды, должны подвергаться тщательному наблюдению на предмет развития PCP независимо от периода лечения. Случаи смертельной дыхательной недостаточности были зарегистрированы у пациентов, получавших темозоломид, в частности в комбинации с дексаметазоном или другими стероидами.

Противорвотная терапия

Тошнота и рвота часто связаны с приемом темозоломида, в связи с чем рекомендуется проведение профилактической противорвотной терапии перед началом комбинированного лечения (с лучевой терапией) и настоятельно рекомендуется во время адъювантной терапии впервые выявленной мультиформной глиобластомы.

Пациентам с рецидивирующей или прогрессирующей глиомой, которые испытали тяжелую (класс 3 или 4) рвоту в предыдущих циклах лечения, может потребоваться противорвотная терапия.

Влияние на функцию почек

Функция почек, определяемая по величине клиренса креатинина, не влияла на клиренс темозоломида.

Гепатотоксичность

Фармакокинетические показатели у лиц с тяжелыми нарушениями функции печени недостаточно изучены. Данные фармакокинетики темозоломида показали, что снижение дозы препарата у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности не требуется.

Фармакокинетические показатели темозоломида у лиц с нормальной функцией печени и у пациентов с нарушением функции печени слабой или средней степени тяжести (класс I-II Чайлд-Пью) сопоставимы.

Очень редко при лечении темозоломидом отмечалась печеночная недостаточность, включая случаи с летальным исходом. В связи с этим, необходимо проводить контроль функции печени перед началом лечения темозоломидом. Если показатели превышают норму, врач должен оценить пользу/риск до начала терапии, включая риск развития печеночной недостаточности с летальным исходом. Для пациентов, получающих 42-дневный цикл лечения, проба функции печени должна быть проведена повторно в середине данного цикла. Все пациенты должны проходить пробу функции печени после каждого цикла лечения. У пациентов со значительными отклонениями функции печени необходимо оценить пользу/риск продолжения терапии. Гепатотоксичность может проявиться через несколько недель или более после последнего введения темозоломида.

Вирус гепатит В

Были зарегистрированы случаи развития гепатита связи с реактивацией вируса гепатита В (ВГВ), которые в некоторых случаях приводили к летальному исходу. До начала лечения пациенты должны проходить скрининговое обследование на наличие инфекции ВГВ. Пациенты с признаками предшествующей инфекции ВГВ должны наблюдаться для выявления клинических и лабораторных признаков гепатита или реактивации ВГВ во время лечения и в течение нескольких месяцев после лечения темозоломидом. Терапия должна быть прекращена у пациентов с признаками активной инфекции ВГВ.

Лабораторные показатели

У пациентов, получающих темозоломид, может развиться миелосупрессия, включая продолжительную панцитопению, что может привести к апластической анемии, которая в некоторых случаях завершается смертельным исходом. В некоторых случаях воздействие сопутствующих лекарственных препаратов, индуцирующих апластическую анемию, включая карбамазепин, фенитоин и сульфаметоксазол/триметоприм, усложняет оценку. Перед введением должно наблюдаться соответствие нормам следующих лабораторных

параметров: АЧН $\geq$ 1,5 х 10^9/л и число тромбоцитов $\geq$ 100 х 10^9/л. Общий анализ крови должен проводиться в день 22 (через 21 день после первого введения) или в течение 48 часов от этого дня, а также один раз в неделю до АЧН > 1,5 х 10^9/л и числа тромбоцитов > 100 х 10^9/л. Если АЧН падает до < 1,0 х 10^9/л или число тромбоцитов составляет < 50 х 10^9/л в ходе любого цикла, доза в следующем цикле должна быть снижена на один уровень (см. раздел «Способ применения и дозы»). Уровни доз включают 100 мг/м^2, 150 мг/м^2 и 200 мг/м^2. Наименьшая рекомендованная доза составляет 100 мг/м^2.

Дети

Нет клинических данных по применению темозоломида у детей младше 3 лет.

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях у пожилых пациентов (старше 70 лет) наблюдался повышенный риск развития нейтропении и тромбоцитопении по сравнению с более молодыми пациентами.

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

Из-за риска развития необратимого бесплодия на фоне лечения темозоломидом пациентам мужского пола перед началом лечения в случае необходимости рекомендуется обсудить возможность криоконсервации спермы.

Герпетический менингоэнцефалит

В постмаркетинговый период наблюдались случаи герпетического менингоэнцефалита (включая случаи с летальным исходом) у пациентов, получающих темозоломид в комбинации с радиотерапией и с приемом стероидов.

При попадании содержимого капсулы (порошка) на кожу или слизистые оболочки их необходимо промыть большим количеством воды.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациентам, получающим терапию темозоломидом, следует проявлять осторожность при управлении автомобилем и при занятиях видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с возможностью развития таких побочных эффектов, как сонливость и головокружение.

Форма выпуска

Капсулы 140 мг, 180 мг.

По 5 или 20 капсул во флакон темного стекла, запаянный алюминиевой мембраной, с полипропиленовой завинчивающейся крышкой с функцией защиты от детей и контролем первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель

НерФарМа С.р.Л.,

Виале Пастер, 10 (мест. Нервиано) - 20014 Милан (MI), Италия

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: www.teva.ru

Специалист по регистрации Е. В. Панфилова