

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ТЕМОМИД**Регистрационный номер:** ЛП-002108**Торговое наименование:** Темомид**Международное непатентованное или группировочное наименование:** темозоломид**Лекарственная форма:** капсулы**Состав**

1 капсула содержит:

действующее вещество:

темозоломид 140 мг и 180 мг;

вспомогательные вещества:

кремния диоксид коллоидный 0,4 мг/0,5 мг, винная кислота 4,2 мг/5,4 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 21 мг/27 мг, лактоза безводная 171 мг/121,3 мг, стеариновая кислота 8,4 мг/10,8 мг;

оболочка капсулы для дозировки 140 мг (средняя масса 75 мг $\pm$ 10 %):

желатин 83,58% метилпарагидроксибензоат 0,1%, пропилпарагидроксибензоат 0,1%, натрия лаурилсульфат 0,1%, вода очищенная 14,4%, титана диоксид 1,68%, краситель бриллиантовый голубой (FD&C Blue # 1) 0,712%;

оболочка капсулы для дозировки 180 мг (средняя масса 75 мг $\pm$ 10 %):

желатин 83,42% метилпарагидроксибензоат 0,1%, пропилпарагидроксибензоат 0,1%, натрия лаурилсульфат 0,1%, вода очищенная 14,4%, титана диоксид 1,4%, краситель коричневый №1 (D&C Brown # 1) 0,625%.

Описание:*Дозировка 140 мг:* твердые желатиновые капсулы № «1» голубого цвета.*Дозировка 180 мг:* твердые желатиновые капсулы № «1» коричневого цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.**Код АТХ:** L01AX03**Фармакологические свойства***Фармакодинамика*

Темомид – это имидазотетразиновый алкилирующий препарат, обладающий противоопухолевой активностью. При попадании в системный кровоток, при физиологических значения рН подвергается быстрому химическому превращению в образование активного соединения – монометилтриазеноимидазолкарбоксамида (МТИК). Считается, что цитотоксичность МТИК обусловлена в первую очередь алкилированием гуанина в положении О⁶ и дополнительным алкилированием в положении N⁷. По-видимому, цитотоксические повреждения, возникающие вследствие этого, включают (запускают) механизм аберрантного восстановления метилового остатка.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь темозоломид быстро всасывается. Максимальная концентрация действующего вещества $C_{\max}$ в плазме достигается в среднем через 0,5 – 1,5 ч (самое раннее – через 20 мин) после приема препарата. Прием препарата Темомид вместе с пищей вызывает снижение $C_{\max}$ на 33% и уменьшение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) на 9 %. После перорального приема препарата Темомид средняя степень выведения с калом в течение 7 дней составляла 0,8%, что свидетельствует о полном всасывании препарата.

Распределение

Действующее вещество препарата Темомид – темозоломид быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в спинномозговую жидкость. Объем распределения V_d не зависит от дозы. Темозоломид слабо связывается с белками (12 – 16%).

Выведение

Быстро выводится из организма почками. Период полувыведения активного вещества ($T_{1/2}$) составляет примерно 1,8 ч. Через 24 ч после приема внутрь приблизительно 5 – 10% дозы определяется в неизменном виде в моче; остальная часть выводится в виде 4-амино-5-имидазол-карбоксамида гидрохлорида (АИК), темозоломидовой кислоты или неидентифицированных полярных метаболитов. Клиренс, объем распределения и $T_{1/2}$ не зависят от дозы.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Клиренс препарата в плазме не зависит от возраста, функции почек или курения.

Фармакологический профиль препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести такой же, как и 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/м² 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

- 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

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Темомид противопоказан беременным женщинам. Пациентки, применяющие препарат, должны быть осведомлены о потенциальной опасности для плода в случае, если беременность наступает во время лечения препаратом Темомидом.

Неизвестно, проникает ли темозоломид в грудное молоко, поэтому необходимо прекратить кормление грудью, либо терапию препаратом Темомид.

Способ применения и дозы

Темомид принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 ч до приема пищи. Назначенная доза должна быть принята с использованием минимально возможного числа капсул.

Капсулы нельзя вскрывать или разжевывать, их следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

Впервые выявленная мультиформная глиобластома

Лечение взрослых пациентов (старше 18 лет): *первичное лечение* проводят в комбинации с *лучевой терапией*. Темомид применяется в дозе 75 мг/м^2 ежедневно в течение 42 дней одновременно с проведением лучевой терапии (30 фракций в суммарной дозе 60 Гр) с последующими 6 циклами адъювантной терапии.

Снижение дозы не рекомендуется, однако прием препарата может прерываться в зависимости от переносимости.

Возобновление приема препарата возможно на протяжении всего 42-дневного периода комбинированного лечения и вплоть до 49 дня, но только при соблюдении всех перечисленных ниже условий:

- абсолютное число нейтрофилов – не ниже 1500/мкл ($1,5 \cdot 10^9/\text{л}$),
- число тромбоцитов – не менее 100000/мкл ($100 \cdot 10^9/\text{л}$),
- критерий общей токсичности (по шкале Common Toxicity Criteria – 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 Темомид во время комбинированной фазы лечения даны в таблице 1.

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

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

* Возобновление приема препарата Темомид возможно при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное количество нейтрофилов не ниже 1500/мкл

($1,5 \cdot 10^9/\text{л}$), количество тромбоцитов – не ниже 100000/мкл ($100 \cdot 10^9/\text{л}$), критерий общей токсичности (СТС) не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)

Адьювантная терапия применяется через 4 недели после завершения комбинированной терапии и проводится в виде 6 дополнительных циклов.

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

Цикл 2: доза препарата Темомид может быть увеличена до $200 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$, 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 ($1,5 \cdot 10^9/\text{л}$), а количество тромбоцитов – не ниже 100000/мкл ($100 \cdot 10^9/\text{л}$).

Если в цикле 2 доза препарата Темомид не была увеличена, ее не следует увеличивать и в следующих циклах. Если в цикле 2 доза была $200 \text{ мг}/\text{м}^2$, в такой же суточной дозе препарат применяется и в следующих циклах (при отсутствии токсичности). В каждом цикле прием препарата Темомид 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 общий анализ крови с подсчетом формулы и количества тромбоцитов. Отмену или снижение дозы препарата Темомид следует проводить, руководствуясь таблицей 3.

Таблица 2. Ступени дозирования препарата Темомид при адьювантной терапии

Ступень	Доза ($\text{мг}/\text{м}^2/\text{сут}$)	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 препарата Темомид при адьювантной терапии

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

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

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

Пациентам, ранее не получавшим химиотерапию, препарат Темомид назначают в дозе $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в день на протяжении 5 дней подряд с последующим перерывом в приеме препарата в течение 23 дней (общая продолжительность одного цикла лечения составляет 28 дней). Для пациентов, ранее проходивших курс химиотерапии, начальная доза составляет $150 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в день; во втором цикле доза может быть повышена до $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день в течение 5 дней при условии, что в первый день следующего цикла абсолютное количество нейтрофилов не ниже $1500/\text{мкл}$ ($1,5 \cdot 10^9/\text{л}$), а количество тромбоцитов не ниже $100000/\text{мкл}$ ($< 100 \cdot 10^9/\text{л}$).

Особые группы пациентов

Дети

Препарат Темомид 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 или средней степени тяжести. Данные по режиму дозирования темозоломида у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс C) и почечной недостаточностью отсутствуют. Основываясь на данных фармакокинетики, маловероятно, что требуется снижение дозы у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степенью и с любой степенью почечной недостаточности. Однако следует соблюдать осторожность при применении препарата Темомид 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 Темомид при лечении прогрессирующей или рецидивирующей злокачественной глиомы или злокачественной меланомы

У пациентов, принимающих препарат Темомид, может развиваться миелосупрессия, включая длительную панцитопению. Возможно развитие апластической анемии, которая в единичных случаях приводила к летальному исходу. Развитие апластической анемии может быть связано с применением ряда препаратов, таких как карбамазепин, фенитоин или сульфаметоксазол/триметоприм, поэтому при одновременном применении препарата Темомид и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии. Начинать лечение препаратом Темомид можно только при абсолютном количестве нейтрофилов $\geq 1500/\text{мкл}$ ($\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов $\geq 100000/\text{мкл}$ ($\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$). Полный клинический анализ крови должен быть выполнен на 22 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 ($1,5 \cdot 10^9/\text{л}$), а количество тромбоцитов не превысит 100000/мкл ($100 \cdot 10^9/\text{л}$). При абсолютном количестве нейтрофилов ниже 1000/мкл ($1,0 \cdot 10^9/\text{л}$) или тромбоцитов ниже 50000/мкл ($50 \cdot 10^9/\text{л}$) в ходе любого цикла лечения, доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень. Возможные дозы: 100 мг/м², 150 мг/м² или 200 мг/м². Минимальная рекомендованная доза составляет 100 мг/м². Длительность лечения составляет максимально 2 года. При появлении признаков прогрессирования заболевания лечение препаратом следует прекратить.

Побочное действие

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

Впервые выявленная мультиформная глиобластома (взрослые пациенты).

Комбинированная фаза лечения (с лучевой терапией)

Со стороны иммунной системы:

часто – кандидоз полости рта, *herpes simplex*, фарингит, раневая инфекция, другая инфекция.

Со стороны крови и лимфатической системы:

часто – нейтропения, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения;

нечасто – анемия, фебрильная нейтропения.

Со стороны сердца:

часто – отеки, в т.ч. отеки ног;

нечасто – ощущение сердцебиения.

Со стороны сосудов:

часто – кровоизлияния;

нечасто – повышение артериального давления, мозговое кровоизлияние.

Со стороны дыхательной системы и органов грудной клетки:

часто – кашель, одышка;

нечасто – пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа.

Со стороны эндокринной системы:

нечасто – синдром Иценко-Кушинга.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

очень часто – алоpecia, сыпь;

часто – дерматит, сухость кожи, отек лица, эритема, зуд кожи;

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 – ажитация, 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 костно-мышечной системы и соединительной ткани:

часто – артралгия, мышечная слабость;

нечасто – боль в спине, костно-мышечная боль, миалгия, миопатия.

Со стороны органа зрения:

часто – нечеткость зрения;

нечасто – боль в глазах, гемианопсия, нарушение зрения, снижение остроты зрения, ограничение полей зрения.

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – частое мочеиспускание, недержание мочи.

Со стороны половых органов и молочной железы:

нечасто – импотенция.

Со стороны органа слуха и вестибулярной системы:

часто – ухудшение слуха;

нечасто – боль в ушах, гиперacusия, звон в ушах, средний отит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто – анорексия, запор, тошнота, рвота;

часто – гипергликемия, снижение массы тела, боль в животе, диарея, диспепсия, дисфагия, стоматит, нарушение вкуса;

нечасто – увеличения массы тела, изменения цвета языка, гипокалиемия.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ);

нечасто – повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), ферментов печени.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

очень часто – повышенная утомляемость;

часто – лихорадка, болевой синдром, лучевое поражение, аллергическая реакция;

нечасто – «приливы» жара к телу, астения, ухудшение состояния, озноб.

Адъювантная фаза лечения

Со стороны иммунной системы:

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 сердца:

часто – отеки, в том числе периферические.

Со стороны сосудов:

часто – кровоизлияния, тромбоз глубоких вен;

нечасто – эмболия легочной артерии.

Со стороны дыхательной системы и органов грудной клетки:

часто – кашель, одышка;

нечасто – пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, синусит, бронхит.

Со стороны эндокринной системы:

нечасто – синдром Иценко-Кушинга.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

очень часто – алопеция, сыпь;

часто – сухость кожи, зуд кожи;

нечасто – эритема, нарушение пигментации, повышенная потливость, отек лица, боль в грудной железе.

Со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль, судороги;

часто – беспокойство, эмоциональная лабильность, бессонница, депрессия, головокружение, нарушение равновесия, нарушение концентрации внимания, спутанность сознания, афазия, 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 костно-мышечной системы и соединительной ткани:

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 почек и мочевыводящих путей:

часто – недержание мочи;

нечасто – дизурия.

Со стороны половых органов и молочной железы:

нечасто – аменорея, меноррагия, вагинальное кровотечение, вагинит.

Со стороны органа слуха и вестибулярной системы:

часто – ухудшение слуха, звон в ушах;

нечасто – глухота, боль в ушах, вертиго.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто – анорексия, запор, тошнота, рвота;

часто – снижение массы тела, диарея, диспепсия, дисфагия, стоматит, сухость во рту, нарушение вкуса;

нечасто – гипергликемия, увеличение массы тела, вздутие живота, недержание кала, геморрой, гастроэнтерит, заболевания зубов, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто – повышение активности АЛТ.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

очень часто – повышенная утомляемость;

часто – лихорадка, болевой синдром, лучевое поражение, аллергическая реакция;

нечасто – астения, ухудшение состояния, озноб.

Лабораторные показатели:

Миелосупрессия (нейтропения и тромбоцитопения) являются дозолимитирующим побочным эффектом. Среди пациентов обеих групп (при комбинированной и адъювантной 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 лет) или злокачественная меланома (взрослые).

Со стороны крови и лимфатической системы:

очень часто – тромбоцитопения, нейтропения, лимфопения;

нечасто – панцитопения, лейкопения, анемия.

При лечении пациентов с глиомой и метастазирующей меланомой были отмечены случаи тромбоцитопении и нейтропии 3 или 4 ступени у 19% и 17% соответственно при глиоме и 20% и 22% соответственно при меланоме. Госпитализация пациента и/или 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 желудочно-кишечного тракта:

очень часто – тошнота, рвота, анорексия, запор;

часто – диарея, боль в животе, диспепсия, извращение вкуса. Наиболее частыми были тошнота и рвота. В большинстве случаев эти явления были 1-2 (от слабой 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 подкожных тканей:

часто – сыпь, кожный зуд, алопеция, петехии.

очень редко – крапивница, экзантема, эритродермия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

очень часто – повышенная утомляемость;

часто – снижение массы тела, одышка, повышение температуры тела, озноб, общее недомогание;

редко – оппортунистические инфекции, включая панцитопению;

очень редко – ангионевротический отек.

Данные пострегистрационных исследований

В ходе пострегистрационных исследований очень редко встречались мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, а также аллергические реакции, включая анафилаксию.

Сообщались случаи гепатотоксичности, включая повышение активности ферментов печени, гипербилирубинемия, холестаз и гепатит. Очень редко отмечались нарушения функции печени, включая случаи с летальным исходом.

Редко сообщались случаи оппортунистической инфекции, включая пневмонию, вызванную *Pneumocystis carinii*, и случаи первичной и реактивированной инфекции цитомегаловируса.

Были описаны случаи реактивации вируса гепатита В, включая некоторые случаи с летальным исходом (см. раздел «Особые указания»). Очень редко сообщалось о случаях развития интерстициального пневмонита/пневмонита и фиброза легких. Также очень редко

наблюдали миелодиспластический синдром, вторичные злокачественные процессы, включая миелолейкоз. Сообщалось о случаях длительной панцитопении, результатом которой могла быть апластическая анемия, которая в некоторых случаях приводила к летальному исходу. Также отмечались случаи развития несахарного диабета.

Передозировка

При использовании препарата в дозах 500 мг/м², 750 мг/м², 1000 мг/м² и 1250 мг/м² (суммарная доза на цикл лечения) было оценено * клинически у пациентов. Дозолимитирующей токсичностью была гематологическая токсичность, которая отмечалась при приеме любой дозы, но более выражено – при более высоких дозах. Описан случай передозировки (прием дозы 2 г/сут 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 побочных эффектов отмечалось угнетение кроветворения, осложненное или не осложненное 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 препаратами

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

Совместный прием с дексаметазоном, прохлорперазином, фенитоином, карбамазепином, ондансетроном, антагонистами H₂-гистаминовых рецепторов или фенobarбиталом не изменяет клиренс темозоломида.

Совместный прием с вальпроевой кислотой влечет за собой слабо выраженное, но статистически значимое снижение клиренса 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.

Применение темозоломида совместно с другими веществами, 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), рекомендуется проведение профилактического лечения против возбудителя *Pneumocystis carinii*. Хотя более частое развитие пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, ассоциируется с более продолжительными сроками лечения темозоломидом, следует проявлять повышенную осторожность в отношении возможного

развития пневмоцистной пневмонии у всех пациентов, получающих темозоломид, особенно в сочетании с глюкокортикостероидами.

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.

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, АЛТ, 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 легкой и средней степенью печеночной недостаточности не требуется.

Фармакокинетические показатели темозоломида у лиц с нормальной функцией печени и у пациентов с нарушением функции печени легкой 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. 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.

Также сообщалось о развитии гепатита вследствие реактивации вируса гепатита В, которое в некоторых случаях приводило к летальному исходу. До начала лечения пациенты должны

проходить скрининговое обследование на наличие инфекции вируса гепатита В. Пациенты с признаками предшествующей инфекции вируса гепатита В должны наблюдаться для выявления клинических* и лабораторных признаков гепатита или реактивации вируса гепатита В во время лечения и в течение нескольких месяцев после лечения темозоломидом. Терапия должна быть прекращена у пациентов с признаками активной инфекции вируса гепатита В.

Дети

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

Пациенты пожилого возраста

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

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

Из-за риска развития необратимого бесплодия, на фоне лечения препаратом Темомид, 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.

При уничтожении неиспользованных упаковок препарата специальных мер предосторожностей не требуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Некоторые побочные действия препарата, такие как сонливость и чувство усталости, могут отрицательно влиять на способность управления транспортными средствами или выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы 140 мг, 180 мг

При производстве на Джодас Экспоим Пвт. Лтд., Индия: по 5 или 20 капсул во флакон из ПЭВП с завинчивающейся крышкой из ПЭВП.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

При производстве на ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России: по 5 или 20 капсул во флакон из ПЭВП с завинчивающейся крышкой из ПЭВП.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

1) Джодас Экспоим Pvt. Лтд., Индия

Участок 55, Фаза-3, Биотек Парк, Каркапатла (Вилладж), Мулугу (М), Медак (Дистрикт) 502 279, Телангана, Индия.

2) ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России

115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 18, филиал «Наукопрофи» ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/ Претензии направлять по адресу:

ООО «Джодас Экспоим», Россия

109651, г. Москва, ул. Перерва, д. 9, стр. 1

Телефон/факс: +7(499) 503-01-92

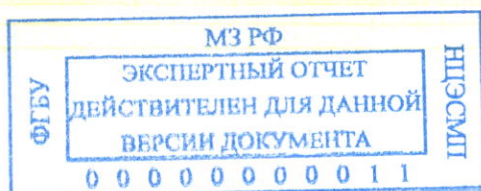
E-mail: jodasexpoim@gmail.com

Директор по экономике

ООО «Джодас Экспоим»



Д. Лумба



113437