

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

ТЕМОЗОЛОМИД

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Темозоломид

Международное непатентованное наименование: темозоломид

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула содержит:

активное вещество: темозоломид 140 мг и 180 мг

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 0,4 мг и 0,5 мг; винная кислота 4,2 и 5,4 мг; карбоксиметилкрахмал натрия 21 мг и 27 мг; лактоза безводная 206 мг и 136,3 мг; стеариновая кислота 8,4 мг и 10,8 мг.

Оболочка капсулы (для дозировки 140 мг):

Крышечка и корпус: желатин 82,60% и 84,60%, метилпарагидроксибензоат 0,118% и 0,176%, пропилпарагидроксибензоат 0,030% и 0,044%, кремния диоксид коллоидный 0,123% и 0,183%, бронопол 0,012% и 0,018%, натрия лаурилсульфат 0,100% и 0,055%, глицерол 0,025% и 0,037%, титана диоксид 0,369% и 0,549%, краситель бриллиантовый голубой 0,061% и 0,091%.

Оболочка капсулы (для дозировки 180 мг):

Крышечка и корпус: желатин 82,792% и 82,792%, натрия лаурилсульфат 0,100% и 0,100%, повидон 0,100% и 0,100%, бронопол 0,100% и 0,100%, краситель бриллиантовый голубой 0,008% и 0,008%, краситель азорубин 0,640% и 0,640%, краситель хинолиновый желтый 0,340% и 0,340%, титана диоксид 1,520% и 1,520%.

Описание

Дозировка 140 мг:

твердые желатиновые капсулы № «1», корпус и крышечка капсулы темно-голубого цвета.

Дозировка 180 мг:

твердые желатиновые капсулы № «1», корпус капсулы голубого цвета, крышечка капсулы белого цвета.

Содержимое всех капсул – порошок от белого до светло-желтого с коричневым оттенком или светло-розового 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 – метилтриазеноимидазолкарбоксамид (МТИК). Считается, что цитотоксичность МТИК обусловлена в первую очередь алкилированием гуанина в положении O⁶ и дополнительным алкилированием в положении N⁷. По-видимому, возникающие при этом цитотоксические повреждения включают (запускают) механизм aberrантного восстановления метилового остатка.

Фармакокинетика

Темозоломид после приема внутрь быстро всасывается и также быстро выводится из организма с мочой. Темозоломид быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в спинномозговую жидкость. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается в среднем через 0.5-1.5 часа (самое раннее – через 20 минут) после приема препарата. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 1,8 часа. Клиренс, объем распределения в плазме и период полувыведения не зависят от дозы. Темозоломид слабо связывается с белками (12-16%). После перорального приема темозоломида средняя степень выведения с фекалиями в течение 7 дней составляла 0.8%, что свидетельствует о полном всасывании препарата. Основной путь выведения темозоломида – через почки. Через 24 часа после перорального приема приблизительно 5-10% дозы определяется в неизменном виде в моче; остальная часть выводится в виде 4-амино-5-имидазолкарбоксамид гидрохлорида (АИК), темозоломидовой кислоты или неидентифицированных полярных метаболитов.

Прием темозоломида вместе с пищей вызывает снижение C_{max} на 33% и уменьшение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 9%. Клиренс препарата в плазме не зависит от возраста, функции почек или потребления табака. Фармакокинетический профиль препарата 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 (МПД) 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), 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 дикарбазину (ДТИК);
- выраженная миелосупрессия;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 3 лет (рецидивирующая или прогрессирующая злокачественная глиома) или до 18 лет (впервые выявленная мультиформная глиобластома или злокачественная меланома).

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Темозоломид противопоказан беременным женщинам. Пациентки, применяющие препарат, должны быть осведомлены о потенциальной опасности для плода в случае, если беременность наступила во время лечения темозоломидом.

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

Способ применения и дозы

Препарат Темозоломид принимают внутрь, натощак, не менее, чем за один час 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*. Темозоломид 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 адьювантной 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 количество нейтрофилов - не ниже $1500/\text{мкл}$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$), количество тромбоцитов — не ниже $100000/\text{мкл}$ ($100 \times 10^9/\text{л}$), критерий токсичности (СТС) - не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты). Во время лечения следует еженедельно проводить исследование крови с подсчетом количества клеток. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темозоломид во время комбинированной фазы лечения даны в таблице 1.

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

Критерий токсичности	Перерыв в приеме препарата Темозоломид*	Прекращение приема препарата Темозоломид
Абсолютное количество нейтрофилов	$\geq 500/\text{мкл}$ ($\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$), но $< 1500/\text{мкл}$ ($< 1,5 \times 10^9/\text{л}$)	$< 500/\text{мкл}$ ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$)
Количество тромбоцитов	$\geq 10\ 000/\text{мкл}$ ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$), но $< 100\ 000/\text{мкл}$ ($< 100 \times 10^9/\text{л}$)	$< 10\ 000/\text{мкл}$ ($< 10 \times 10^9/\text{л}$)
СТС (негематологическая токсичность, за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 2	Степень 3 или 4

*Возобновление приема препарата Темозоломид возможно при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное число нейтрофилов не ниже $1500/\text{мкл}$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$), количество тромбоцитов — не ниже $100\ 000/\text{мкл}$ ($100 \times 10^9/\text{л}$), критерий токсичности (СТС) не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты).

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

Цикл 1: препарат Темозоломид назначается в дозе 150 мг/м^2 в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении.

Цикл 2: доза препарата Темозоломид может быть увеличена до 200 мг/м^2 в день при условии, что при первом цикле лечения 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 $1500/\text{мкл}$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$), а количество тромбоцитов - не ниже $100\ 000/\text{мкл}$ ($100 \times 10^9/\text{л}$). Если в цикле 2 доза препарата Темозоломид не была увеличена, ее не следует увеличивать и в следующих циклах. Если в цикле 2 доза была 200 мг/м^2 , в такой же суточной дозе препарат назначается и в следующих циклах (при отсутствии токсичности). В каждом цикле прием препарата Темозоломид 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 Темозоломид) необходимо провести исследование крови с подсчетом количества клеток. Отмену или снижение дозы препарата Темозоломид следует проводить, руководствуясь таблицей 3.

Таблица 2. Ступени дозирования препарата Темозоломид при адъювантной терапии

Степень	Доза ($\text{мг/м}^2/\text{день}$)	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 Темозоломид при адъювантной терапии

Критерий токсичности	Уменьшение дозы препарата Темозоломид на 1 степень (см. табл. 2)	Прекращение приема препарата Темозоломид
Абсолютное количество нейтрофилов	$<1000/\text{мкл}$ ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$)	*
Количество тромбоцитов	$<50\ 000/\text{мкл}$ ($<50 \times 10^9/\text{л}$)	*
СТС (негематологическая токсичность, за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 3	Степень 4*

* Препарат Темозоломид следует отменить, если требуется снижение дозы до $<100 \text{ мг/м}^2$, 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 Темозоломид назначается в дозе 200 мг/м² один 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 мг/м² один раз в день; во втором цикле доза может быть повышена до 200 мг/м² в день в течение 5 дней при условии, что в первый день следующего цикла абсолютное количество нейтрофилов не ниже 1500/мкл ($1.5 \times 10^9/\text{л}$), а количество тромбоцитов не ниже 100000/мкл ($<100 \times 10^9/\text{л}$).

Особые группы пациентов

Дети

Препарат Темозоломид у детей 3 лет и старше следует применять только при рецидивирующей или прогрессирующей злокачественной глиоме. Опыт применения препарата у детей данной возрастной категории очень ограниченный. Данные о применении препарата у детей младше 3 лет отсутствуют.

Пациенты с печеночной или почечной недостаточностью

Фармакокинетические данные темозоломида у пациентов с нормальной функцией печени были сопоставимы с данными у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Данные по режиму дозирования препарата Темозоломид 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 степени и любой степенью почечной недостаточности. Однако следует соблюдать осторожность при применении препарата у данных групп пациентов.

Пациенты пожилого возраста

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

Рекомендации по модификации дозы препарата Темозоломид при лечении прогрессирующей или рецидивирующей злокачественной глиомы или злокачественной меланомы

У пациентов, принимающих препарат Темозоломид, может развиваться миелосупрессия, включая длительную панцитопению. Возможно развитие апластической анемии, которая в единичных случаях приводила к летальному исходу. Развитие апластической анемии также может быть связано с применением ряда препаратов, таких как карбамазепин, фенитоин или сульфаметоксазол/триметоприм, поэтому при одновременном применении препарата Темозоломид и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии.

Начинать лечение препаратом Темозоломид можно только при абсолютном количестве нейтрофилов $\geq 1500/\text{мкл}$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$), и тромбоцитов $\geq 100\ 000/\text{мкл}$ ($\geq 100 \times 10^9/\text{л}$). Полный клинический анализ крови должен быть выполнен на 22-й день (21-й день после приема первой дозы), но не позднее 48 ч после этого дня и далее - еженедельно, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет выше $1500/\text{мкл}$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$), а количество тромбоцитов не превысит $100\ 000/\text{мкл}$ ($100 \times 10^9/\text{л}$). При абсолютном количестве нейтрофилов ниже $1000/\text{мкл}$ ($1,0 \times 10^9/\text{л}$) или тромбоцитов ниже $50000/\text{мкл}$ ($50 \times 10^9/\text{л}$) в ходе любого цикла лечения доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень. Возможные дозы: $100\ \text{мг}/\text{м}^2$, $150\ \text{мг}/\text{м}^2$ и $200\ \text{мг}/\text{м}^2$. Минимальная рекомендованная доза составляет $100\ \text{мг}/\text{м}^2$.

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

Побочное действие

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

Впервые выявленная мультиформная глиобластома (взрослые пациенты)

Комбинированная фаза лечения (с лучевой терапией)

Со стороны механизмов сопротивляемости инфекциям

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

Со стороны крови и лимфатической системы

Часто: лейкопения, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Нечасто: анемия, фебрильная нейтропения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: отеки, в том числе ног, кровоизлияния.

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

Со стороны органов дыхания

Часто: кашель, одышка.

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

Со стороны эндокринной системы

Нечасто: синдром Иценко-Кушинга.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки, грудных желез

Очень часто: алопеция, сыпь.

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

Нечасто: реакции фотосенсибилизации, нарушение пигментации, эксфолиация.

Со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

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

Нечасто: 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 опорно-двигательного аппарата

Часто: артралгия, мышечная слабость.

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

Со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения.

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

Со стороны мочеполовой системы

Часто: частое мочеиспускание, недержание мочи.

Нечасто: импотенция.

Со стороны органов слуха и вестибулярной системы

Часто: ухудшение слуха.

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

Со стороны пищеварительной системы

Очень часто: анорексия, запор, тошнота, рвота.

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

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

Со стороны организма в целом

Очень часто: повышенная утомляемость.

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

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

Адьювантная фаза лечения

Со стороны механизмов сопротивляемости инфекциям

Часто: кандидоз слизистой оболочки полости рта, другая инфекция.

Нечасто: herpes simplex, herpes zoster, гриппоподобный синдром.

Со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия, фебрильная нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения.

Нечасто: лимфопения, петехии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: отеки ног, кровоизлияния, тромбоз глубоких вен.

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

Со стороны органов дыхания

Часто: кашель, одышка.

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

Со стороны эндокринной системы

Нечасто: синдром Иценко-Кушинга

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки, грудных желез

Очень часто: алопеция, сыпь.

Часто: сухость, зуд кожи.

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

Со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль, судороги.

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

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

Со стороны опорно-двигательного аппарата

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

Нечасто: боль в спине, миопатия.

Со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения, диплопия, ограничение полей зрения.

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

Со стороны мочеполовой системы

Часто: недержание мочи.

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

Со стороны органа слуха и вестибулярной системы

Часто: ухудшение слуха, звон в ушах.

Нечасто: глухота, боль в ушах, вертиго.

Со стороны пищеварительной системы

Очень часто: анорексия, запор, тошнота, рвота.

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

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

Со стороны организма в целом

Очень часто: повышенная утомляемость.

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

Нечасто: астения, ухудшение состояния, озноб.

Лабораторные показатели

Миелосупрессия (нейтропения и тромбоцитопения) является дозолимитирующим побочным эффектом. Среди пациентов обеих групп (при комбинированной и адьювантной терапии) изменения 3 и 4 степени со стороны нейтрофилов, включая

нейтропению, отмечены в 8% случаев, а со стороны тромбоцитов, включая тромбоцитопению – в 14% случаев.

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

Со стороны системы кроветворения

Очень часто: тромбоцитопения, нейтропения, лимфопения.

Часто: панцитопения, лейкопения, анемия. При лечении пациентов с глиомой и метастазирующей меланомой были отмечены случаи тромбоцитопении и нейтропении 3 или 4 степени у 19% и 17% соответственно – при глиоме, и у 20% и 22% соответственно – при меланоме. Госпитализация 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 системы пищеварения

Очень часто: тошнота, рвота, запор, анорексия.

Часто: диарея, боль в животе, диспепсия, извращение вкуса. Наиболее частыми были тошнота и рвота. В большинстве случаев эти явления были 1-2 (от 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 подкожно-жировой клетчатки

Часто: сыпь, зуд, алопеция, петехии.

Очень редко: крапивница, экзантема, эритродермия.

Прочие

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, гипербилирубинемии, холестаза и гепатита. 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 (ВГВ), 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 применении препарата в дозах 500 мг/м², 750 мг/м², 1000 мг/м² и 1250 мг/м² (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. 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, блокаторами гистаминовых H₂-рецепторов или фенобарбиталом не изменяет клиренс темозоломида.

Совместный прием с вальпроевой кислотой вызывает 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, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и билирубин.

Фармакокинетические показатели у лиц с тяжелыми нарушениями функции печени недостаточно изучены. Данные фармакокинетики темозоломида показали, что снижение

дозы препарата у пациентов с 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 отмечались 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 ВГВ, которое в некоторых случаях приводило к летальному исходу. До начала лечения пациенты должны проходить скрининговое обследование на наличие инфекции ВГВ. Пациенты с признаками предшествующей инфекции ВГВ должны наблюдаться для выявления клинических и лабораторных признаков гепатита или реактивации ВГВ во время лечения и в течение нескольких месяцев после лечения темозоломидом. Терапия должна быть прекращена у пациентов с признаками активной инфекции ВГВ.

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.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Некоторые побочные эффекты 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. В связи с этим следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

Форма выпуска

Капсулы 140 мг, 180 мг

По 5 или 20 капсул в пластиковый флакон.

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

Условия хранения

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Фасовщик/Упаковщик

Ви-Эм-Джи Фармасьютикалз Пвт. Лтд., Индия

619/19, Чатарпур Мейн Род, Чатарпур Нью-Дели, 110074

или Производитель/Фасовщик

Ви-Эм-Джи Фармасьютикалз Пвт. Лтд., Индия

619/19, Чатарпур Мейн Род, Чатарпур Нью-Дели, 110074

Упаковщик

ООО «Натива», Россия

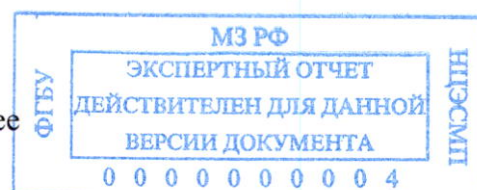
Московская обл., Красногорский район, с. Петрово-Дальнее

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «АРС», Россия

123112, Москва, ул. Тестовская, д. 10, пом. 10/1

Представитель компании



М.Ю.Тихонов

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТемозоломидКапсулы 140 мг, 180 мгВи-Эм-Джи Фармасьютикалз Пвт. Лтд., Индия /
ООО «Натива», Россия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «___» 13 09 17 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Состав</p> <p>1 капсула содержит:</p> <p><i>активное вещество:</i> темозоломид 140 мг и 180 мг</p> <p><i>вспомогательные вещества:</i> кремния диоксид коллоидный 0,4 мг и 0,5 мг; винная кислота 4,2 и 5,4 мг; карбоксиметилкрахмал натрия 21 мг и 27 мг; лактоза безводная 206 мг и 136,3 мг; стеариновая кислота 8,4 мг и 10,8 мг.</p> <p><i>Оболочка капсулы (для дозировки 140 мг):</i></p> <p><i>Крышечка и корпус:</i> желатин 82,60% и 84,60%, метилпарагидроксибензоат 0,118% и 0,176%, пропилпарагидроксибензоат 0,030% и 0,044%, кремния диоксид коллоидный 0,123% и 0,183%, бронопол 0,012% и 0,018%, натрия лаурилсульфат 0,100% и 0,055%, глицерол 0,025% и 0,037%, титана диоксид 0,369% и 0,549%,</p>	<p>Состав</p> <p>1 капсула содержит:</p> <p><i>активное вещество:</i> темозоломид 140 мг и 180 мг</p> <p><i>вспомогательные вещества:</i> кремния диоксид коллоидный 0,4 мг и 0,5 мг; винная кислота 4,2 и 5,4 мг; карбоксиметилкрахмал натрия 21 мг и 27 мг; лактоза безводная 206 мг и 136,3 мг; стеариновая кислота 8,4 мг и 10,8 мг.</p> <p><i>Оболочка капсулы (для дозировки 140 мг):</i></p> <p><i>Крышечка и корпус:</i> желатин 82,60% и 84,60%, метилпарагидроксибензоат 0,118% и 0,176%, пропилпарагидроксибензоат 0,030% и 0,044%, кремния диоксид коллоидный 0,123% и 0,183%, бронопол 0,012% и 0,018%, натрия лаурилсульфат 0,100% и 0,055%, глицерол 0,025% и 0,037%, титана диоксид 0,369% и 0,549%,</p>

<p>краситель бриллиантовый голубой 0,061% и 0,091%.</p> <p><i>Оболочка капсулы (для дозировки 180 мг):</i></p> <p><i>Крышечка и корпус:</i> желатин 82,792% и 82,792%, натрия лаурилсульфат 0,100% и 0,100%, повидон 0,100% и 0,100%, бронопол 0,100% и 0,100%, краситель бриллиантовый голубой 0,008% и 0,008%, краситель азорубин 0,640% и 0,640%, краситель хинолиновый желтый 0,340% и 0,340%, титана диоксид 1,520% и 1,520%.</p>	<p>краситель бриллиантовый голубой 0,061% и 0,091%.</p> <p><i>Оболочка капсулы (для дозировки 180 мг):</i></p> <p><i>Крышечка и корпус:</i> желатин 82,792% и 82,792%, натрия лаурилсульфат 0,100% и 0,100%, повидон К30 0,100% и 0,100%, бронопол 0,100% и 0,100%, краситель бриллиантовый голубой 0,008% и 0,008%, краситель азорубин 0,640% и 0,640%, краситель хинолиновый желтый 0,340% и 0,340%, титана диоксид 1,520% и 1,520%.</p>
<p>Форма выпуска</p> <p><i>Капсулы 140 мг, 180 мг</i></p> <p>По 5 или 20 капсул в пластиковый флакон.</p> <p>По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.</p>	<p>Форма выпуска</p> <p><i>Капсулы 140 мг, 180 мг</i></p> <p>По 5 или 20 капсул в пластиковый флакон (из полиэтилена высокой плотности). По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.</p> <p><i>При производстве на ООО «Натива», Россия:</i></p> <p>По 5 или 20 капсул в банки из полиэтилентерефталата по ГОСТ Р 51760-2011, укупоренные крышками из полиэтилена по ГОСТ Р 51760-2011 с кольцом контроля первого вскрытия или без него. На банки наклеивают этикетку.</p> <p>По 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.</p>
<p>Производитель</p> <p>Ви-Эм-Джи Фармасьютикалз Пвт. Лтд., Индия 619/19, Чатарпур Мейн Род, Чатарпур Нью-Дели, 110074</p>	<p>Производитель/Фасовщик/ Упаковщик:</p> <p>Ви-Эм-Джи Фармасьютикалз Пвт. Лтд. 619/19, Чатарпур Мейн Род, Чатарпур Нью-Дели, 110074, Индия</p>

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «АРС», Россия

127560 г. Москва, ул. Плещеева 14а

Производитель/Фасовщик:

Ви-Эм-Джи Фармасьютикалз Пвт. Лтд.

619/19, Чатарпур Мейн Род, Чатарпур

Нью-Дели, 110074, Индия

Упаковщик:

ООО «Натива», Россия

Московская обл., Красногорский район, с.

Петрово-Дальнее

Производитель/Фасовщик/

Упаковщик:

ООО «Натива», Россия

Московская обл., Красногорский район, с.

Петрово-Дальнее

Претензии потребителей направлять по адресу:

123112, Москва, ул. Тестовская, д. 10, пом.

10/1

О развитии нежелательных реакций, связанных с приёмом препарата, сообщать:

Тел.: 8-800-333-0435

Факс: +7 (499) 638 23 00

e-mail: pv@pharmrussia.com

Генеральный директор ООО «АРС»

М.Ю.Тихонов

