Инструкция по применению
Темозолекс Капсулы 180 мг 5 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: Фармасинтез
Порядок отпуска: по рецепту
Количество в упаковке: 5



Описание

Дозировка 180 мг: твердые желатиновые капсулы № 0, корпус красного цвета, крышечка красного цвета. Содержимое капсул - порошок от почти белого цвета до светло-розового, возможно присутствие розовых вкраплений.

Состав

Действующее вещество: Темозоломид 180 мг. Вспомогательные вещества: Лактоза безводная - 121,68, карбоксиметилкрахмал натрия - 18,00, кремния диоксид коллоидный - 14,40, винная кислота - 19,80, стеариновая кислота - 6,12. Состав твердых желатиновых капсул (Капсугель , Бельгия) Для дозировки 180 мг: Корпус капсулы: краситель пунцовый [Понсо 4RJ - 1,36%, оксид железа красный - 0,85%, титана диоксид - 2,50%, желатин - до 100%. Крышечка капсулы: краситель пунцовый [Понсо 4R] - 1,36%, оксид железа красный - 0,85%, титана диоксид - 2,50%, желатин - до 100%.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

После приема внутрь темозоломид быстро всасывается и также быстро выводится из организма почками. темозоломид быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в спинномозговую жидкость. Максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) достигается в среднем через 0,5-1,5 ч (самое раннее - 20 мин) после приема препарата. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 1,8 часа. Клиренс, объем распределения в плазме и период полувыведения не зависят от дозы. Темозоломид слабо связывается с белками (12-16%). После перорального приема темозоломида средняя степень выведения кишечником в течение 7 дней составляла 0,8%, что свидетельствуете полном всасывании препарата. Основной путь выведения темозоломида - через почки. Через 24 часа после перорального приема приблизительно 5-10% дозы определяется в неизмененном виде в моче, остальная часть выводится в виде 4-амино-5-имидазолкарбоксамида гидрохлорида (АИК), темозоломидовой кислоты или неидентифицированных полярных метаболитов. Прием темозоломида вместе с пищей вызывает снижение Cmax на 33% и уменьшение площади под кривой концентрация-время (AUC) на 9%. Клиренс темозоломида в плазме крови не зависит от возраста, функции почек или курения. Фармакокинетический профиль у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести такой же, как у лиц с нормальной функцией печени. У детей показатель AUC выше, однако, максимальная переносимая доза у детей и у взрослых одинакова и составляет 1000 мг/м2 на один цикл лечения.

Показания

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 меланома - в качестве терапевтического средства первого ряда.

Способ применения и дозы

Внутрь, натощак, не менее чем за один час до приема пищи. Назначенная доза должна быть принята с использованием минимально возможного количества капсул. Капсулы нельзя вскрывать или разжевывать, их следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды. Впервые выявленная мультиформная глиобластома Лечение взрослых пациентов (старше 18 лет) Первичное лечение проводят в комбинации с лучевой терапией. темозоломид применяется в дозе 75 мг/м2 ежедневно в течение 42 дней одновременно с проведением лучевой терапии (30 фракций в суммарной дозе

60 Гр). Снижение дозы не рекомендуется, однако прием препарата может прерываться в зависимости от переносимости. Возобновление приема возможно на протяжении всего 42-дневного периода комбинированного лечения и вплоть до 49 дня, но только при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное количество нейтрофилов не ниже 1500/мкл (1,5 х 109/л), количество тромбоцитов - не ниже 100000/мкл (100 х 109), критерий токсичности (СТС) не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты). Во время лечения следует еженедельно проводить исследование крови с подсчетом количества клеток. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата во время комбинированной фазы лечения даны в таблице 1. Таблица 1. Рекомендации по снижению дозы или отмене темозоломида при комбинированном лечении с лучевой терапией Критерий токсичности Перерыв в приеме препарата* Прекращение приема препарата Абсолютное количество нейтрофилов >500/мкл (>0,5 х 109/л), но Количество тромбоцитов >10000/мкл (>10х 109/л), но СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты Степень 2 Степень 3 или 4 * Возобновление приема темозоломида возможно при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное количество нейтрофилов не ниже 1500/мкл (1,5 х 109/л), количество тромбоцитов - не ниже 100000/мкл (100 х 109/л). СТС не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты). Адъювантная терапия назначается через 4 недели после завершения комбинированной терапии и проводится в виде 6 последовательных циклов. Цикл 1: темозоломид назначается в дозе 150 мг/м2 в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении. Цикл 2: доза препарата может быть увеличена до 200 мг/м2 в день, при условии что при первом цикле выраженность негематологической токсичности (в соответствии со шкалой токсичности СТС) не превышала степени 2 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты), при этом абсолютное количество нейтрофилов было не ниже 1500/мкл (1,5 х 109/л), а количество тромбоцитов - не ниже 100000/мкл (100 х 109/л). Если в цикле 2 доза темозоломида не была увеличена, ее не следует увеличивать и в следующих циклах. Если в цикле 2 доза была 200 мг/м2, в такой же суточной дозе препарат назначается и в следующих циклах (при отсутствии токсичности). В каждом цикле прием темозоломида осуществляют в течение 5 дней подряд с последующим 23-дневным перерывом. Рекомендации по снижению дозы в адъювантной фазе лечения даны в таблицах 2 и 3. На 22-й день лечения (21-й день после приема первой дозы препарата) необходимо провести исследование крови с подсчетом количества клеток. Отмену или снижение дозы темозоломида следует проводить, руководствуясь таблицей 3. Таблица 2. Ступени дозирования темозоломида при адъювантной терапии Ступень Доза (мг/м2/сут) Примечание 1 100 Уменьшение дозы с учетом предшествующей токсичности (см. табл. 3) 0 150 Доза во время цикла 1 1 200 Доза во время циклов 2-6 (при отсутствии токсичности) Таблица 3. Рекомендации по

снижению дозы или отмене темозоломида при адъювантной терапии Критерий токсичности Уменьшить дозу на 1 ступень (см. табл. 2) Прекращение приема Абсолютное количество нейтрофилов * Количество тромбоцитов * СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты 1 и рвоты) Степень 3 Степень 4* * препарат следует отменить, если требуется снижение дозы до Прогрессирующая или рецидивирующая злокачественная глиома в форме мультиформной глиобластомы или анапластической астроцитомы (лечение взрослых и детей старше 3-х лет). Распространенная метастазирующая злокачественная меланома (лечение взрослых) Пациентам, ранее не получавшим химиотерапию, темозоломид назначают в дозе 200 мг/м2 1 раз в день на протяжении 5 дней подряд с последующим перерывом в приеме в течение 23 дней (общая продолжительность одного цикла лечения составляет 28 дней). Для больных, ранее проходивших курс химиотерапии, начальная доза составляет 150 мг/м2 1 раз в день, во втором цикле доза может быть повышена до 200 мг/м2 в день в течение 5 дней при условии, что в первый день следующего цикла абсолютное количество нейтрофилов не ниже 1500 /мкл (1,5 х 109/л), а количество тромбоцитов не ниже 100000/мкл (100 х 109/л). Особые группы пациентов Дети Темозоломид у детей 3 лет и старше следует применять только при рецидивирующей или прогрессирующей злокачественной глиоме. Опыт применения препарата у детей данной возрастной категории очень ограниченный. Данные о применении препарата у детей младше 3 лет отсутствуют. Пациенты с печеночной или почечной недостаточностью Фармакокинетические данные темозоломида у пациентов с нормальной функцией печени были сопоставимы с данными у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Данные по режиму дозирования темозоломида у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и почечной недостаточностью отсутствуют. Основываясь на данных фармакокинетики, маловероятно, что требуется снижение дозы у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени и любой степенью почечной недостаточности. Однако следует соблюдать осторожность при применении препарата у данных групп пациентов. Пациенты пожилого возраста На основании данных, полученных методом фармакокинетического анализа у пациентов 19-78 лет, клиренс темозоломида не зависит от возраста. Однако у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) возрастает риск развития нейтропении и тромбоци гопении. Рекомендации по модификации дозы темозоломида при лечении прогрессирующей или рецидивирующей злокачественной глиомы или злокачественной меланомы У пациентов, принимающих темозоломид, может развиться миелосупрессия. включая длительную панцитопению. Возможно развитие апластической анемии, которая в единичных случаях приводила к летальному исходу. Развитие апластической анемии также может быть связано с применением ряда препаратов, таких как карбамазепин,

фенитоин или сульфаметоксазол/триметоприм, поэтому при одновременном применении темозоломида и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии. Начинать лечение темозоломидом можно только при абсолютном количестве нейтрофилов >1500/мкл (1,5 х 109/л) и тромбоцитов >10000

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).

Применение при беременности и кормлении грудью

Исследования применения темозоломида у беременных женщин не проводились. В доклинических исследованиях выявлено тератогенное действие и токсическое воздействие темозоломида на плод. В связи с этим применение препарата противопоказано во время беременности. Не известно, выделяется ли гемозоломид с грудным молоком. В связи с этим во время лактации следует отказаться от грудного вскармливания, либо от приема препарата.

Побочные действия

Опыт применения капсул в клинических исследованиях У пациентов, получавших терапию темозоломидом в комбинации с лучевой терапией или при адъювантной терапии после лучевой терапии для лечения впервые выявленной мультиформной глиобластомы, или при адъювантной терапии у пациентов с рецидивирующей или прогрессирующей глиомой, очень часто сообщались сходные нежелательные реакции: тошнота, рвота, запор, анорексия, головная боль и повышенная утомляемость. Очень часто сообщалось о судорогах у пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой, получавших адъвантную терапию. Очень часто сообщалось о сыпи у пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой, получавших терапию темозоломидом одновременно с лучевой терапией и также в виде монотерапии, и часто при рецидивирующей глиоме. Большинство гематологических нежелательных явлений было за егис и овано с частотой часто или очень часто при обоих показаниях (Таблицы 4 и 5), частота результатов лабораторных исследований 3-4 степени приведена после каждой таблицы. В таблицах нежелательные явления классифицируются в соответствии с системно-органным классом и частотой. Группы частоты определяются в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, Впервые выявленная

мультиформная глиобластома В Таблице 4 указаны нежелательные явления, возникшие после начала лечения у пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой в время фазы комбинированной терапии и адъювантной терапии. Таблица 4. Нежелательные явления, возникшие после начала лечения во время фазы одновременного лечения адъювантной терапии у пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой. Системно- органный класс Комбинированная терапия (лучевая+ темозоломид) n=288* Адъювантная терапия темозоломидом n = 224 Инфекционные и паразитарные осложнения 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 гриппоподобные симптомы Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Часто Нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения, лейкопения Фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения Нечасто Фебрильная нейтропения, анемия Лимфопения, петехии Нарушения со стороны эндокринной системы Нечасто Синдром Иценко- Кушинга Синдром Иценко- Кушинга Нарушения со стороны обмена веществ и питания Очень часто Анорексия Анорексия Часто Гипергликемия, снижение массы тела Снижение массы тела Нечасто Гипокалиемия, повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение массы тела Гипергликемия, повышение массы 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, угнетение сознания, сонливость, афазия, нарушение равновесия, головокружение спутанность сознания, расстройство памяти, нарушение концентрации внимания, нейропатия, парестезия, расстройство речи, тремор Гемипарез, афазия, нарушение равновесия, сонливость, спутанность сознания, головокружение, расстройство памяти, нарушение концентраци и внимания, дисфазия, неврологические расстройства (неуточненные), нейропатия, периферическая нейропатия, парестезия, нарушения речи, тремор. Нечасто Эпилептический статус, экстрапирамидные расстройства, гемипарез, атаксия, когнитивные нарушения, дисфазия, нарушение походки, гиперестезия, гипестезия, неврологически е расстройства (неуточненные), периферическая нейропатия Гемиплегия, атаксия, нарушение координации, нарушение походки, гиперестезия, сенсорное нарушение Нарушения со стороны органов зрения Часто Нечеткость зрения Ограничение поля зрения, нечеткость зрения, диплопия Нечасто Гемианопсия, снижение остроты зрения, нарушение зрения, дефект поля зрения, боль в глазах Снижение остроты зрения, боль в глазах, сухость глаз Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения Часто Снижение слуха Нарушение 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, отек 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, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа Пневмония,синусит, инфекция 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 (неуточненные), гастроэнтерит, геморрой Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки Очень часто Сыпь, алопеция Сыпь, алопеция Часто Дерматит,сухость кожи, эритема, зуд Сухость кожи, зуд Нечасто Эксфолиация,реакция фотосенсибилизации, нарушение пигментации Эритема, нарушение пигментации, повышенное потоотделение Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Часто Мышечная слабость, артралгия Мышечная слабость, артралгия, мышечно-скелетные боли, миалгия Нечаст 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 половых органов и молочной железы Нечаст Импотенция Вагинальные кровотечения меноррагия, аменорея, вагинит, боль в молочной железе Общие расстройства и нарушения в месте введения Очень часто Усталость Усталость Часто Аллергическая реакция, лихорадка, лучевое повреждение, отек лица, боль, извращение вкуса Аллергическая реакция, лихорадка, лучевое повреждение, боль, извращение вкуса Нечаст Астения, покраснение, ощущение приловов 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 уровня печеночных ферментов, повышение ГГТ,повышение АСТ *Пациент, который был рандомизирован в группу только лучевой терапии, получал темозоломид + лучевую терапию. Лабораторные показатели Была зарегистрирована миелосупрессия (нейтропения и тромбоцитопения), которая является известным дозолимитирующим побочным эффектом для большинства цитотоксичных препаратов, включая темозоломид. Когда отклонения лабораторных показателей от нормы и нежелательные явления были объединены для комбинированной фазы и монотерапии, у 8% пациентов были зарегистрированы отклонения со стороны нейтрофилов 3 или 4 степени тяжести, включая нейтропению. Отклонения со стороны тромбоцитов 3 или 4 степени тяжести, включая тромбоцитопению, были

зарегистрированы у 14 % пациентов, получавших темозоломид. Рецидивирующая или прогрессирующая злокачественная глиома В клинических исследованиях наиболее частыми возникшими после начала лечения нежелательными явлениями были желудочно-кишечные расстройства, в частности, тошнота (43%) и рвота (36%). Эти реакции обычно были 1 или 2 степени тяжести (0 - 5 эпизодов рвоты в течение 24 часов) и либо проходили самостоятельно, либо легко контролировались с помощью стандартной противорвотной терапии. Частота тяжелой тошноты и рвоты составляла 4%. В Таблице 5 перечислены нежелательные явления, зарегистрированные при рецидивирующей или прогрессирующей злокачественной глиоме во время клинических исследований и в постмаркетинговый период применения препарата темозоломид. Таблица 5. Нежелательные явления у пациентов с прогрессирующей или прогрессирующей злокачественной глиомой Инфекционные паразитарные заболевания Редко Оппортунистические инфекции, включая пневмонию, вызванную Pneumocestis jirovecii Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Очень часто Нейтропения или лимфопения (3-4 степени), тромбоцитопения 3-4 степени) Нечасто Панцитопения, анемия (3-4 степени) , лейкопения 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 Сонливость, головокружение, па естезия Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения Часто Часто Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Очень часто Рвота, тошнота, запор Часто Диарея, боль в животе, диспепсия Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани 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 Результаты лабораторных исследований Тромбоцитопения и нейтропения 3 или 4 степени были зарегистрированы у 19% и 17% соответственно пациентов, получавших лечение по поводу злокачественной глиомы. Это привело к госпитализации и/или п е ащению лечения темозоломидом в 8 % и 4% случаях, соответственно. Миелосупрессия была предсказуемой (обычно в течение первых нескольких циклов, с максимальным уровнем цитопении между 21-м днем и 28-м днем), а восстановление было быстрым, обычно , в течение 1-2 недель. Признаков кумулятивной миелосупрессии не наблюдалось. Наличие тромбоцитопении может увеличить риск кровотечения, а наличие нейтропении или лейкопении может увеличить риск развития инфекции. Пол В популяционном фармакокинетическом анализе опыта применения в клинических исследованиях у 101 женщины и 169 мужчин были доступны данные о минимальном количестве нейтрофилов, и у 110 женщин и 174 мужчин были доступны данные о минимальном количестве

тромбоцитов. В первом цикле терапии у женщин в сравнении с мужчинами была зарегистрирована более высокая частота нейтропении 4 степени тяжести (абсолютное количество нейтрофилов Пациенты детского возраста Темозоломид для перорального применения изучали у пациентов детского возраста (возраст 3-18 лет) с рецидивирующей глиомой ствола головного мозга или рецидивирующей низкодифференцированной астроцитомой в ежиме ежедневного п иема в течение5 дней каждые 28 дней. Несмотря на то, что данные ограничены, ожидается, что переносимость у детей будет такой же, как у взрослых. Безопасность темозоломида у детей в возрасте до 3 лет не установлена.

Передозировка

Симптомы При применении препарата в дозах 500, 750, 1000 и 1250 мг/м2 (суммарная доза, полученная за 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 2000 мг в день в течение 5 дней), в результате которой развились панцитопения, пирексия, полиорганная недостаточность и смерть. При приеме препарата более 5 дней (вплоть до 64 дней), в числе других симптомов передозировки отмечалось угнетение кроветворения, осложненное или не осложненное инфекцией, в некоторых случаях длительное и выраженное, с фатальным исходом. Лечение Антидот к темозоломиду неизвестен. Рекомендуется гематологический контроль и при необходимости - симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими препаратами

Совместный прием с ранитидином не приводит к клинически значимому изменению степени всасывания темозоломида. Совместный прием с дексаметазоном, прохлорперазином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, ондансетроном, блокаторами Н2-гистаминовых рецепторов не изменяет клиренс темозоломида. Совместное применение с вальпроевой кислотой вызывает слабо выраженное снижение клиренса темозоломида. В связи с тем, что темозоломид не метаболизируется в печени и слабо связывается с белками плазмы крови, его действие на фармакокинетику других лекарственных средств маловероятно. Применение темозоломида совместно с другими препаратами, угнетающими костный мозг, может увеличить вероятность миелосупрессии.

Особые указания

Оппортунистические инфекции реактивация инфекций Оппортунистические инфекции (такие как, пневмония, вызванная Pneumocystis jirovecii) и реактивация инфекций

(таких как, вирус гепатита В и цитомегаловирус) наблюдались при лечении темозоломидом. Герпетический менингоэнцефалит В постмаркетинговый период у пациентов, получавших темозоломид в комбинации с лучевой терапией, наблюдался герпетический менингоэнцефалит (включая случаи с летальным исходом) в том числе при одновременном применении стероидов. Пневмония, вызванная Pneumocystis jirovecii Пациенты, получавшие комбинированное лечение темозоломидом в сочетании с лучевой терапией в течение 42 дней в пилотном исследовании, имели высокий риск развития пневмонии, вызванной Pneumocystis jirovecii. В связи с этим рекомендуется проведение профилактического лечения против возбудителя Pneumocystis jirovecii пациентам, получающим комбинированное лечение с лучевой терапией в рамках 42 дневной схемы (вплоть до 49 дней) независимо от количества лимфоцитов. При развитии лимфопении, пациенты должны продолжать профилактику до разрешения лимфопении до ⩽1 степени. Может наблюдаться более высокая частота возникновения пневмонии, вызванной Pneumocystis jirovecii, при приеме темозоломида в более длительном режиме. Однако все пациенты, получающие темозоломид, и в особенности пациенты, принимающие стероиды, подлежат пристальному наблюдению в отношении развития пневмонии, вызванной Pneumocystis jirovecii, независимо от схемы лечения. Были зарегистрированы случаи дыхательной недостаточности с летальным исходом у пациентов, получающих темозоломид, в частности, в комбинации с дексаметазоном или другими стероидами. Вирусный гепатит В Сообщалось о случаях гепатита, вызванных реактивацией вируса гепатита В, включая случаи с летальным исходом. Перед началом лечения у пациентов с положительными результатами серологического исследования на вирус гепатита В (в том числе с активным заболеванием) следует проконсультироваться со специалистами в области заболеваний печени. Во время лечения пациенты подлежат наблюдению и соответствующему лечению. Влияние на функцию почек Функция почек, определяемая по величине клиренса креатинина, не влияла на клиренс темозоломида. Гепатотоксичность У пациентов, получавших темозоломид, были зарегистрированы случаи поражения печени, в том числе случаи печеночной недостаточности с летальным исходом. Перед началом лечения необходимо проводить контроль функции печени. 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 препарата. Злокачественные новообразования Также очень редко наблюдались случаи

миелодиспластического синдрома и вторичные злокачественные новообразования, в том числе миелолейкоз. Противорвотная терапия Тошнота и рвота часто связаны с приемом темозоломида. Противорвотная терапия может применяться до или после введения темозоломида. Впервые выявленная мультиформная глиобластома у взрослых пациентов. Противорвотная терапия рекомендуется перед началом комбинированной фазы и настоятельно рекомендуется во время фазы монотерапии. Пациенты с рецидивирующей и прогрессирующей глиомой. Пациентам, у которых наблюдалась тяжелая (степень 3 или 4) рвота в предыдущих циклах лечения, может потребоваться противорвотная терапия. Лабораторные показатели У пациентов, получающих темозоломид, может развиваться миелосупрессия, включая длительную панцитопению, которая может приводить к апластической анемии, которая в некоторых случаях приводила к летальному исходу. Развитие апластической анемии также может быть связано с применением ряда препаратов, таких как карбамазепин, фенитоин и сульфаметоксазол/триметоприм, поэтому при одновременном применении препарата темозоломид в данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии. Вводить препарат темозоломид можно только при абсолютном числе нейтрофилов ⩾ l.5 х 109/л и тромбоцитов ⩾ 100 х 109/л. Клинический анализ крови должен быть выполнен на 22-й день (через 21 день после получения первой дозы) или в течение 48 часов с этого дня и еженедельно до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не составит > 1.5 х 109/л и количество тромбоцитов не составит >100 х 109/л. При абсолютном числе нейтрофилов ниже 1.0 х 109/л или тромбоцитов ниже 50 х 109/л в ходе любого цикла лечения доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень (на 50 мг/м2). Уровни дозы включают 100 мг/м2, 150 мг/м2 и 200 мг/м2. Минимальная рекомендованная доза составляет 100 мг/м2. Дети Клинически опыт применения темозоломида при мультиформной глиобластоме у детей до 3 лет и при меланоме у детей до 18 лет отсутствует. Имеется ограниченный опыт применения темозоломида при глиоме у детей старше 3 лет. Пациенты пожилого возраста В клинических исследованиях у пожилых пациентов (старше 70 лет) наблюдался повышенный риск развития нейтропении и громбоцитопении по сравнению с более молодыми пациентами. Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения темозоломидом и как минимум в течение 6 месяцев после окончания лечения должны использовать надежные методы контрацепции. Из-за риска развития необратимого бесплодия на фоне лечения препаратом пациентам мужского пола перед началом лечения в случае необходимости рекомендуется обсудить возможность криоконсервации спермы. При попадании содержимого капсулы (порошка) на кожу или слизистые оболочки их необходимо промыть большим количеством воды. Лактоза Препарат содержит лактозу. Пациентам с наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция не следует

принимать препарат ТемозоломидВлияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:Некоторые побочные эффекты препарата со стороны нервной системы, такие как сонливость, чувство усталости, головная боль, головокружение и нарушение концентрации внимания могут отрицательно влиять на способность управления транспортным средством или выполнения других потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Условия хранения

В оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. В случае повреждения капсул остерегайтесь попадания содержимого капсулы на кожу, в глаза и нос.