Инструкция по применению
Темозоломид Капсулы 100 мг 5 шт

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Италия
Производитель: Натива
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Темозоломид
Количество в упаковке: 5
Дозировка действующего вещества: 100 мг

Описание

Дозировка 20 мг: твердые желатиновые капсулы размера 2 красного цвета. Дозировка 100 мг: твердые желатиновые капсулы размера 1 белого цвета. Дозировка 250 мг: твердые желатиновые капсулы размера 0 белого цвета. Содержимое капсул (всех дозировок) - порошок и/или гранулы от белого или почти белого до светло-желтого с коричневым оттенком или светло-розового цвета. Допускается образование прессованных агломератов/комков цилиндрической формы, легко распадающихся при надавливании.

Действующее вещество

Темозоломид

Состав

1 капсула содержит Компонент Количество Дозировка 20 мг Дозировка 100 мг Дозировка 250 мг Действующее вещество: Темозоломид 20,0 мг 100,0 мг 250,0 мг Вспомогательные вещества: Кремния диоксид коллоидный 6,0 мг 8,0 мг 20,0 мг Винная кислота 11,0 мг 11,0 мг 27,5 мг Карбоксиметилкрахмал натрия 10,0 мг 10,0 мг 25,0 мг Лактоза безводная 199,0 мг 142,6 мг 169,0 мг Стеариновая кислота 4,0 мг 3,4 мг 8,5 мг Твердые желатиновые капсулы: Состав корпуса капсулы, %: Титана диоксид 0,50 2,00 2,00 Краситель азорубин 0,14 - - Краситель железа оксид красный 0,20 - - Краситель железа оксид желтый 0,45 - - Желатин до 100 до 100 до 100 Состав крышечки капсулы, %: Титана диоксид 0,50 1,00 2,00 Краситель азорубин 0,14 - - Краситель железа оксид красный 0,20 - - Краситель железа оксид желтый 0,45 - - Краситель индиготин - 0,1333 - Желатин до 100 до 100 до 100

Форма выпуска

Капсулы

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 в плазме крови (Cmax) достигается в среднем через 0,5-1,5 ч (самое раннее - через 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 - около 12-16 %. После перорального приема препарата степень выведения с фекалиями в течение 7 дней составляет 0,8%, что свидетельствует о его полном всасывании. Основной путь выведения темозоломида - через почки. Через 24 ч после перорального приема приблизительно 5-10% дозы определяется в неизмененном виде в моче, остальная часть выводится в виде 4-амино-5-имидазол-карбоксамида гидрохлорида (АПК), темозоломидовой кислоты или неидентифицированных полярных метаболитов. Прием темозоломида вместе с пищей вызывает снижение Cmax приблизительно на 33% и уменьшение площади под кривой "концентрация-время" (AUC) приблизительно 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 одинакова и составляет 1000 мг/м 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 злокачественная меланома - в качестве терапевтического средства первого ряда.

Способ применения и дозы

Препарат 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. Препарат Темозоломид применяется в дозе 75 мг/м2 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 менее 1500/мкл (1,5х109/л), количество тромбоцитов - не ниже 100000/мкл (100х109/л), критерий токсичности (common toxicity criteria - CTC) не выше 1 степени (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 приведены 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 ≥500/мкл (>0,5х109/л), но Количество тромбоцитов ≥10000/мкл (>10х109/л), но CTC негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты) 2 степень 3 или 4 степень * Возобновление приема препарата Темозоломид возможно при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное число нейтрофилов не менее 1500/мкл (1,5х109/л), число тромбоцитов - не менее 100000/мкл (100х109 /л), критерий токсичности (CTC) не выше 1 степени (за исключением алопеции, тошноты и рвоты). Адъювантная терапия назначается спустя 4 недели после завершения комбинированной терапии и проводится в виде 6 дополнительных

циклов. 1 цикл: препарат Темозоломид назначается в дозе 150 мг/м в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении. 2 цикл: доза препарата Темозоломид может быть увеличена до 200 мг/м в день, при условии, что при первом цикле лечения выраженность негематологической токсичности (в соответствии со шкалой токсичности СТС) не превышала 2 степени (за исключением алопеции, тошноты и рвоты), при этом абсолютное число нейтрофилов было не менее 1500/мкл (1,5х109/л), а число тромбоцитов - не менее 100000/мкл (100х109/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 , в такой же суточной дозе препарат назначается и при последующих 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 приведены в Таблицах 2 и 3. На 22 день лечения (21 день после приема первой дозы препарата Темозоломид) необходимо провести исследование крови с подсчетом числа клеток. Отмену или снижение дозы препарата Темозоломид следует проводить, руководствуясь Таблицей 3. Таблица 2. Ступени дозы препарата Темозоломид при адъювантной терапии Ступень Доза (мг/м2/день) Примечание 1 100 Уменьшение дозы с учетом предшествующей токсичности (см. Таблицу 3) 0 150 Доза во время 1-го цикла 1 200 Доза во время 2-6 циклов (при отсутствии токсичности) Таблица 3. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темозоломид при адъювантной терапии Критерий токсичности Уменьшить дозу препарата Темозоломид на 1 ступень (см. Таблицу 2) Прекращение приема препарата Темозоломид Абсолютное число нейтрофилов * Число тромбоцитов * СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты) 3 степень 4 степень* * Препарат Темозоломид 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, препарат Темозоломид назначается в дозе 200 мг/м2 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 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 1-й день следующего цикла абсолютное число нейтрофилов не менее 1500/мкл (1,5х109/л), а число тромбоцитов не менее 100000 /мкл (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 С) и почечной недостаточностью отсутствуют. Основываясь на данных фармакокинетики, маловероятно, что требуется снижение дозы у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени и любой степенью почечной недостаточности. Однако следует соблюдать осторожность при применении 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 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/тримето

Противопоказания

повышенная чувствительность к темозоломиду или другим компонентам препарата, а также к дакарбазину (ДТИК), выраженная миелосупрессия, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 3-х лет (рецидивирующая или прогрессирующая злокачественная глиома) или до 18 лет (впервые выявленная мультиформная глиобластома или злокачественная меланома),

Применение при беременности и кормлении грудью

Препарат Темозоломид противопоказан беременным женщинам. Пациентки, применяющие препарат, должны быть осведомлены о потенциальной опасности для плода в случае, если беременность наступает во время лечения препаратом Темозоломид. Неизвестно, проникает ли Темозоломид в грудное молоко, поэтому необходимо прекратить либо кормление грудью, либо терапию препаратом Темозоломид.

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 сообщаюсь о судорогах у пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой, получавших адъювантную терапию. Очень часто сообщалось о сыпи у пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой, получавших терапию темозоломидом одновременно с лучевой терапией, а также при монотерапии, и часто - при рецидивирующей глиоме. Большинство гематологических нежелательных явлений было зарегистрировано часто или очень часто при обоих показаниях (Таблицы 4 и 5), после каждой таблицы представлена частота изменения лабораторных показателей 3-4 степени тяжести. 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 (от ⩾1/100 до Впервые выявленная мультиформная глиобластома В Таблице 4 указаны нежелательные явления, возникшие после начала лечения у пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой во время фазы комбинированной терапии и адъювантной терапии. Таблица 4. Нежелательные явления, возникшие после начала лечения во время фазы одновременного лечения и адъювантной терапии у пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой Системноорганный класс Комбинированная терапия (лучевая + Темозоломид) n=288* Адъювантная терапия n=224 Инфекционные и паразитарные заболевания Часто: Прочие инфекции, Herpes simplex, раневая инфекция, фарингит, кандидоз слизистой оболочки полости рта Прочие инфекции, кандидоз слизистой оболочки полости рта Нечасто: Herpes simplex, Herpes zoster гриппоподобный симптом 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 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, снижение сознания, сонливость, афазия, нарушение равновесия, головокружение, спутанность сознания, расстройство памяти, нарушение концентрации внимания, нейропатия, парестезия, расстройство речи, тремор Гемипарез, афазия, нарушение равновесия, сонливость, спутанность сознания, головокружение, расстройство памяти, нарушение концентрации внимания, 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, неврологическое расстройства (неуточненные), периферическая нейропатия Гемиплегия, атаксия, нарушение координации, нарушение походки, гиперестезия, сенсорное нарушение Нарушения со стороны органа зрения Часто: Нечеткость зрения Ограничение поля зрения, нечеткость зрения, диплопия Нечасто: Гемианопсия, снижение остроты зрения, нарушение зрения, дефект поля зрения, боль в глазу Снижение остроты зрения, боль в глазу, сухость глаз Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения Часто: Снижение слуха Снижение слуха, звон в ушах Нечасто: Средний отит, звон в ушах, гиперакузия, боль в ухе Глухота, головокружение, боль в ухе Нарушения со стороны сердца Нечасто: Сердцебиение Нарушения со стороны сосудов Часто: Кровоизлияния, отеки, 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 подкожных тканей Очень часто: Сыпь, алопеция Сыпь, алопеция Часто: Дерматит, сухость кожи, эритема, зуд Сухость кожи, зуд Нечасто: Эксфолиация, реакция фотосенсибилизации, нарушение пигментации Эритема, нарушение пигментации, потоотделение Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Часто: Мышечная слабость, артралгия Мышечная слабость, артралгия, мышечно-скелетные боли, миалгия Нечасто: Миопатия, боль в спине, мышечно-скелетные боли, миалгия Миопатия, боль в спине Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Часто: Учащенное мочеиспускание, недержание мочи Недержание мочи Нечасто: Дизурия Нарушения со стороны половых органов и молочной железы Нечасто: Импотенция Вагинальные кровотечения, меноррагия, аменорея, вагинит, боль в молочной железе Общие расстройства и нарушения в месте

введения Очень часто: Усталость Усталость Часто: Аллергическая реакция, лихорадка, лучевое повреждение, отек лица, боль, извращение вкуса Аллергическая реакция, лихорадка, лучевое повреждение, боль, извращение вкуса Нечасто: Астения, покраснение, ощущение "приливов" жара к телу, ухудшение состояния, дрожь, изменение цвета языка, паросмия, жажда Астения, отек лица, боль, ухудшение состояния, дрожь, нарушения со стороны зубов Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований Часто: Повышение АЛТ Повышение АЛТ Нечасто: Повышение печеночных ферментов, повышение ГГТ, повышение активности 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 цитотоксических 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 рецидивирующей или прогрессирующей злокачественной глиомой Инфекционные и паразитарные заболевания Редко: Оппортунистические инфекции, включая пневмонию, вызванную Pneumocystis jirovecii Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Очень часто: Нейтропения или лимфопения (степень 3-4), тромбоцитопения (степень 3-4) Нечасто: Панцитопения, анемия (степень 3-4), 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 Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Часто: Одышка Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Очень часто: Рвота, тошнота, запор Часто: Диарея, боль в животе, диспепсия Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: Сыпь, зуд, алопеция Очень редко: Многоформная эритема, эритродермия, крапивница, экзантема Общие расстройства и нарушения в месте введения Очень часто: Усталость Часто: Лихорадка, астения, дрожь, недомогание, боль, нарушение вкуса Очень редко: Аллергические реакции, включая анафилаксию, ангионевротический отек 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 прекращению лечения темозоломидом в 8% и 4% случаев 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 наблюдаюсь. 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 режиме ежедневного приема в течение 5 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. Постмаркетинговый опыт применения Следующие дополнительные нежелательные явления были зарегистрированы во время постмаркетингового применения: Таблица 6. Краткий обзор нежелательных явлений, зарегистрированных при лечении темозоломидом в постмаркетинговом периоде Инфекционные и паразитарные заболевания1 Нечасто: Цитомегаловирусная инфекция, реактивация таких инфекций как цитомегаловирус, вирус гепатита В2, герпетический менингоэнцефалит2, сепсис2 Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Очень редко: Длительная панцитопения, апластическая анемия2 Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования Очень редко: Миелодиспластический синдром (МДС), вторичные злокачественные новообразования, включая миелолейкоз Нарушения со стороны эндокринной системы1 Нечасто: Несахарный диабет Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения Очень редко: Интерстициальный пневмонит / пневмонит, легочный фиброз, дыхательная недостаточность2 Нарушения со стороны

печени и желчевыводящих путей1 Часто: Повышение печеночных ферментов Нечасто: Гипербилирубинемия, холестаз, гепатит, повреждение печени, печеночная недостаточность2 Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки Очень редко: Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона 1 Частота рассчитана на основании соответствующих клинических исследований 2 Включая случаи с летальным исходом.

Передозировка

При применении препарата в дозах 500, 750, 1000 и 1250 мг/м2 (суммарная доза на цикл) было оценено клинически у пациентов. Дозолимитирующей токсичностью была гематологическая токсичность, которая отмечалась при приеме любой дозы, но была более выражена при применении более высоких доз. Описан случай передозировки (прием дозы 2000 мг в день в течение 5 дней) результатом которой явились 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 летальным исходом. Лечение: антидот темозоломида не известен. Рекомендуется гематологический контроль и при необходимости - симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими препаратами

Прием темозоломида совместно с ранитидином не приводит к клинически значимому изменению степени всасывания темозоломида. Совместный прием с дексаметазоном, прохлорперазином, фенитоином, карбамазепином, ондансетроном, блокаторами Н2-гистаминовых рецепторов или фенобарбиталом не изменяет клиренс темозоломида. Совместный прием с вальпроевой кислотой влечет за собой слабо выраженное, но статистически значимое снижение клиренса темозоломида. Исследований воздействия темозоломида на метаболизм и выведение других препаратов, не проводилось. В связи с тем, что Темозоломид не метаболизируется в печени и слабо связывается с белками плазмы, его действие на фармакокинетику других лекарственных средств маловероятно. Применение темозоломида совместно с другими лекарственными средствами, угнетающими костномозговое кроветворение, может увеличить вероятность миелосупрессии.

Особые указания

Оппортунистические инфекции и реактивация инфекций Оппортунистические инфекции (такие как пневмония, вызванная Pneumocystis jirovecii) и реактивация инфекций (таких как вирус гепатита В, цитомегаловирус) наблюдались при лечении

темозоломидом. Герпетический менингоэнцефалит В 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 Вирус гепатита 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. 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 заболевания Также очень редко наблюдались случаи миелодиспластического синдрома и вторичные злокачественные заболевания, в том числе миелолейкоз. Противорвотная терапия Тошнота и рвота часто связаны с приемом препарата Темозоломид. Противорвотная терапия может применяться до или после введения темозоломида. Впервые выявленная мультиформная глиобластома у взрослых патентов Противорвотная терапия рекомендуется перед началом комбинированной фазы и настоятельно рекомендуется во время фазы монотерапии. Пациенты с рецидивирующей или 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 или сульфаметоксазол/триметоприм, поэтому при одновременном применении препарата Темозоломид и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии. Вводить препарат Темозоломид можно только при абсолютном числе нейтрофилов ≥1,5х109/л и тромбоцитов ≥100х109/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 >1,5х109 /л и количество тромбоцитов не составит > 100х109/л. При абсолютном числе нейтрофилов ниже 1,0х109/л или тромбоцитов ниже 50х109/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 рекомендуемая доза составляет 100 мг/м2. Дети Нет клинических данных по применению препарата Темозоломид у детей младше 3 лет. Опыт применения у детей ограничен. Пациенты пожилого возраста (старше 70 лет) В клинических исследованиях у пожилых пациентов наблюдался повышенный риск развития нейтропении и тромбоцитопении по сравнению с более молодыми пациентами, поэтому требуется особая осторожность при применении темозоломида у пожилых пациентов. Пациенты мужского пола Мужчины детородного возраста во время лечения препаратом Темозоломид и как минимум в течение 6 месяцев после окончания должны использовать надежные методы контрацепции. Перед началом лечения рекомендуется обсудить возможность криоконсервации спермы. Лактоза Препарат Темозоломид содержит лактозу. Пациентам с наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция не следует принимать препарат Темозоломид.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: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.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.