

Форма выпуска, состав и упаковка

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий белого с розоватым оттенком цвета, не содержащий механических включений.

1 фл.

темозоломид

100 мг

Вспомогательные вещества: маннитол - 600 мг, треонин - 160 мг, полисорбат 80 - 120 мг, натрия цитрата дигидрат - 235.2 мг, хлористоводородная кислота концентрированная - 160 мг.

Флаконы бесцветного стекла типа I вместимостью 100 мл (1) - пачки картонные.

Фармакологическое действие

Темозоломид - имидазотетразиновый алкилирующий препарат, обладающий противоопухолевой активностью. При попадании в системный кровоток при физиологических значениях pH 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 аберрантного восстановления метилового остатка.

Фармакокинетика

Распределение

Темозоломид быстро проникает через ГЭБ и попадает в спинномозговую жидкость.

V_d не зависит от дозы. Темозоломид слабо связывается с белками (12-16%).

Выведение

$T_{1/2}$ из плазмы составляет примерно 1.8 ч. Основной путь выведения темозоломида - через почки. Через 24 ч после приема внутрь приблизительно 5% дозы определяется в неизменном виде в моче; остальная часть выводится в виде 5-амино-4-имидазол-карбоксамидо-гидрохлорида (АИК), темозоломидовой кислоты или неидентифицированных полярных метаболитов. Клиренс и $T_{1/2}$ не зависят от дозы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

Фармакокинетический профиль препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени такой же, как у лиц с нормальной функцией печени.

У детей показатель AUC выше, чем у взрослых. Максимальная переносимая доза у детей и взрослых оказалась одинаковой и составила 1000 мг/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 злокачественная меланома - в качестве терапевтического средства первого ряда.

Режим дозирования

Впервые выявленная мультиформная глиобластома

Лечение взрослых пациентов старше 18 лет

Первичное лечение проводят в комбинации с лучевой терапией. Темодал® назначают 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 применение препарата может прерываться в зависимости от переносимости. Возобновление применения препарата возможно на протяжении всего 42-дневного периода комбинированного лечения и вплоть до 49 дня, но только при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное число нейтрофилов не ниже 1500/мкл, число тромбоцитов - не ниже 100 000/мкл, общий критерий токсичности (СТС) не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты). Во время лечения следует еженедельно проводить исследование крови с подсчетом числа клеток. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темодал® во время комбинированной фазы лечения даны в таблице 1.

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

Критерий токсичности	Перерыв в приеме препарата Темодал®*	Прекращение приема препарата Темодал®
Абсолютное число нейтрофилов	≥500/мкл, но <1500/мкл	<500/мкл
Число тромбоцитов	≥10 000/мкл, но <100 000/мкл	<10 000/мкл
СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 2	Степень 3 или 4

* Возобновление применения препарата Темодал® возможно при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное число нейтрофилов не ниже 1500/мкл, число тромбоцитов - не ниже 100

000/мкл, общий критерий токсичности (СТС) не выше степени 1 (за исключением **алопеции**, тошноты и рвоты).

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

Цикл 1: Темодал® назначают в дозе 150 мг/м² в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении.

Цикл 2: доза препарата Темодал® может быть увеличена до 200 мг/м²/сут, при условии, что в цикле лечения 1 выраженность негематологической токсичности (в соответствии со шкалой токсичности СТС) не превышала степени 2 (за исключением **алопеции**, тошноты и рвоты), при этом абсолютное число нейтрофилов было не ниже 1500/мкл, а число тромбоцитов - не ниже 100 000/мкл. Если в цикле 2 доза препарата Темодал® 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 препарата Темодал® осуществляют в течение 5 дней подряд с последующим 23-дневным перерывом. Рекомендации по снижению дозы в адьювантной фазе лечения даны в таблицах 2 и 3. На 22-й день лечения (21-й день после приема первой дозы препарата) необходимо провести исследование крови с подсчетом числа клеток. Отмену или снижение дозы препарата Темодал® следует проводить, руководствуясь таблицей 3.

Таблица 2. Ступени дозировки препарата Темодал® при адьювантной терапии

Ступень	Доза (мг/м ² /сут)	Примечание
-1	100	Уменьшение дозы с учетом предшествующей токсичности (см. табл. 3)

0	150	Доза во время цикла 1
1	200	Доза во время циклов 2-6 (при отсутствии токсичности)

Таблица 3. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темодал® при адъювантной терапии

Критерий токсичности	Уменьшить дозу препарата Темодал® на 1 степень (см. табл. 2)	Прекращение приема препарата Темодал®
Абсолютное число нейтрофилов	<1000/мкл	*
Число тромбоцитов	<50 000/мкл	*
СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 3	Степень 4*

* Темодал® следует отменить, если требуется снижение дозы до <100 мг/м², 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 лет).

Распространенная метастазирующая злокачественная меланома (лечение взрослых)

Пациентам, ранее не подвергавшимся химиотерапии, Темодал® назначают в дозе 200 мг/м² 1 раз/сут 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 1 раз/сут; во втором цикле доза может быть повышена до 200 мг/м²/сут при условии, что в первый день следующего цикла абсолютное число нейтрофилов не ниже 1500/мкл, а число тромбоцитов не ниже 100 000/мкл.

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

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

Начинать лечение препаратом Темодал® можно только при абсолютном числе нейтрофилов ≥ 1500 /мкл и тромбоцитов $\geq 100\ 000$ /мкл. Полный клинический анализ крови должен быть выполнен на 22 день (21-й день после приема первой дозы), но не позднее 48 ч после этого дня; далее - еженедельно, пока абсолютное число нейтрофилов не станет выше 1500/мкл, а число тромбоцитов не превысит 100 000/мкл. При абсолютном числе нейтрофилов ниже 1000/мкл или тромбоцитов ниже 50 000/мкл в ходе любого цикла лечения, доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень (на 50 мг/м²)

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

Особые группы пациентов

Препарат Темодал® у детей в возрасте от 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.

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 Темодал® 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.

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.

Правила приготовления раствора для инфузий

Приготовление раствора для инфузий следует проводить в строго асептических условиях.

Для растворения препарата во флакон добавляют 41 мл воды для инъекций. Растворение проводят путем вращения флаконов, не допуская встряхивания. Концентрация полученного раствора составляет 2.5 мг/мл темозоломида.

Флаконы с раствором, содержащим видимые механические включения, использовать нельзя. Восстановленный раствор следует использовать в течение 14 ч, включая время инфузии.

Рассчитывают объем раствора, необходимый для введения. В асептических условиях из каждого флакона перемещают до 40 мл раствора в пустую емкость для инфузий вместимостью 250 мл.

Раствор необходимо вводить в/в в течение 90 мин.

Раствор допускается вводить в одной инфузионной системе с раствором натрия хлорида 0.9%. Препарат не совместим с растворами декстрозы. Т.к. исследования совместимости темозоломида, лиофилизата для приготовления раствора для инфузий, с другими в/в препаратами или вспомогательными веществами не проводились, не следует проводить их одновременную совместную инфузию, используя одну систему.

Побочное действие

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 сообщалось о сходных нежелательных реакциях: тошнота, рвота, запор, анорексия, головная боль и повышенная утомляемость. Очень часто сообщалось 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 системноорганным классом и частотой. Группы частоты определяются в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$). В рамках каждой группы частот нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения серьезности.

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

Системно- органный 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
---------	--	---

Со стороны системы кроветворения

Часто	Нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения, лейкопения	Фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения
-------	--	---

Нечасто	Фебрильная нейтропения, анемия	Лимфопения, петехии
---------	--------------------------------	---------------------

Со стороны эндокринной системы

Нечасто	Синдром Иценко-Кушинга	Синдром Иценко-Кушинга
---------	------------------------	------------------------

Со стороны обмена веществ и питания

Очень часто	Анорексия	Анорексия
-------------	-----------	-----------

Часто	Гипергликемия, снижение массы тела	Снижение массы тела
-------	------------------------------------	---------------------

Нечасто	Гипокалиемиия, 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
---------	--	-----------------------

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, невропатия, парестезия, расстройство речи, тремор	Гемипарез, афазия, нарушение равновесия, сонливость, спутанность сознания, головокружение, расстройство памяти, нарушение концентрации внимания, дисфазия, неврологические расстройства (неуточненные), невропатия, периферическая невропатия, парестезия, нарушения речи, тремор
-------	--	---

Нечасто	Эпилептический статус, экстрапирамидные расстройства, гемипарез, атаксия, когнитивные нарушения, дисфазия, нарушение походки, гиперестезия, гипестезия, неврологическое расстройства (неуточненные), периферическая невропатия	Гемиплегия, атаксия, нарушение координации, нарушение походки, гиперестезия, сенсорное нарушение
---------	--	--

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
---------	--	---

Со стороны органа слуха

Часто	Снижение слуха	Снижение слуха, звон в ушах
-------	----------------	-----------------------------

Нечасто	Средний отит, звон в ушах, гиперacusis, боль в ухе	Глухота, головокружение, боль в ухе
---------	--	-------------------------------------

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто Кровоизлияния, отеки, отек ног

Кровоизлияния, тромбоз глубоких вен, отеки ног

Нечасто Сердцебиение, мозговое кровоизлияние, гипертензия

Эмболия легочной артерии, отеки, периферические отеки

Со стороны дыхательной системы

Часто Одышка, кашель

Одышка, кашель

Нечасто Пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа

Пневмония, синусит, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит

Со стороны пищеварительной системы

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

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,
повышенное потоотделение

Со стороны костно-мышечной системы

Часто

Мышечная слабость, артралгия

Мышечная слабость, артралгия,
мышечно-скелетные боли, миалгия

Нечасто

Миопатия, боль в спине,
мышечно-скелетные боли,
миалгия

Миопатия, боль в спине

Со стороны мочевыделительной системы

Часто

Учащенное мочеиспускание,
недержание мочи

Недержание мочи

Нечасто

Дизурия

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
---------	---	--

Лабораторные исследования

Часто	Повышение активности АЛТ	Повышение активности 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 ч) 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 Темодал®.

Таблица 5. Нежелательные явления у пациентов с рецидивирующей или прогрессирующей злокачественной глиомой

Инфекционные и паразитарные заболевания

Редко

Оппортунистические инфекции, включая **пневмонию**, вызванную *Pneumocystis jirovecii*

Со стороны системы кроветворения

Очень часто Нейтропения или лимфопения (степень 3-4), тромбоцитопения (степень 3-4)

Нечасто Панцитопения, **анемия** (степень 3-4), лейкопения

Со стороны обмена веществ и питания

Очень часто **Анорексия**

Часто Снижение массы тела

Со стороны нервной системы

Очень часто **Головная боль**

Часто Сонливость, головокружение, парестезия

Со стороны дыхательной системы

Часто Одышка

Со стороны пищеварительной системы

Очень часто Рвота, тошнота, **запор**

Часто Диарея, боль в животе, диспепсия

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 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 <500/мкл), (12% в сравнении с 5%) и тромбоцитопении 4 степени тяжести (<20 000/мкл), (9% в сравнении с 3%). У 400 пациентов с рецидивирующей глиомой нейтропения 4 степени тяжести была зарегистрирована у 8% женщин в сравнении с 4% мужчин, а тромбоцитопения 4 степени тяжести была зарегистрирована у 8% женщин в сравнении с 3% мужчин в первом цикле терапии. В исследовании 288 пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой нейтропения 4 степени тяжести была зарегистрирована у 3% женщин в сравнении с 0% мужчин, и тромбоцитопения 4 степени тяжести была зарегистрирована у 1% женщин в сравнении с 0% мужчин в первом цикле терапии.

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.

Опыт применения темозоломида для в/в введения

Препарат Темодал® в виде лиофилизата для приготовления раствора для инфузии обеспечивает доставку дозы темозоломида и экспозицию как темозоломида, так и его активного метаболита МТИК эквивалентной дозе препарата Темодал® в капсулах. Нежелательные явления,

зарегистрированные в течение двух исследований лекарственной формы для в/в введения (n=35), но не зарегистрированные в исследованиях с капсулами, были инфузионные реакции: боль, раздражение, зуд, ощущение тепла, отек и эритема, а также гематома.

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 В ² , герпетический менингоэнцефалит ² , сепсис ²
---------	--

Со стороны системы кроветворения

Очень редко	Длительная панцитопения, апластическая анемия ²
-------------	---

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования

Очень редко	Миелодиспластический синдром (МДС), вторичные злокачественные новообразования, включая миелолейкоз
-------------	--

Со стороны эндокринной системы¹

Нечасто **Несахарный диабет**

Со стороны дыхательной системы

Очень редко Интерстициальный пневмонит/пневмонит, легочный фиброз, дыхательная недостаточность²

Со стороны печени и желчевыводящих путей¹

Часто Повышение печеночных ферментов

Нечасто Гипербилирубинемия, холестаза, гепатит, повреждение печени, печеночная недостаточность²

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Очень редко Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона

¹Частота рассчитана на основании соответствующих клинических исследований.

²Включая случаи с летальным исходом.

Противопоказания к применению

- выраженная миелосупрессия;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);

- детский возраст до 3 лет (рецидивирующая или прогрессирующая злокачественная глиома) или до 18 лет (впервые выявленная мультиформная глиобластома или злокачественная меланома);
- повышенная чувствительность к темозоломиду или другим компонентам препарата, а также к дакарбазину (ДТИК).

С осторожностью: пожилой возраст (старше 70 лет); нарушение функции почек или печени тяжелой степени.

Применение при беременности и кормлении грудью

Применение препарата Темодал® противопоказано при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Применение при нарушениях функции печени

С осторожностью следует назначать препарат при выраженной печеночной недостаточности.

Применение при нарушениях функции почек

С осторожностью следует назначать препарат при выраженной почечной недостаточности.

Применение у детей

Противопоказан в детском возрасте до 3 лет (рецидивирующая или прогрессирующая злокачественная глиома) или до 18 лет (впервые выявленная мультиформная глиобластома или злокачественная меланома).

Применение у пожилых пациентов

С осторожностью следует назначать препарат пациентам старше 70 лет.

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 т.ч. 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, особенно пациенты, получающие 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.

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 т.ч. 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 т.ч. случаи печеночной недостаточности с летальным исходом. Перед началом лечения необходимо проводить контроль функции печени. Если показатели превышают норму, врач должен оценить соотношение польза/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 соотношение польза/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 т.ч. миелолейкоз.

Противорвотная терапия

Тошнота и рвота часто связаны с приемом препарата Темодал®. 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 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 Темодал® и данных препаратов сложно установить причину развития апластической **анемии**. Вводить препарат Темодал® можно только при абсолютном числе нейтрофилов ≥ 1500 /мкл и тромбоцитов $\geq 100\ 000$ /мкл. Клинический анализ крови должен быть выполнен на 22-й день (через 21 день после получения первой дозы) или в течение 48 ч с этого дня и еженедельно до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не составит > 1500 /мкл и количество тромбоцитов не составит $> 100\ 000$ /мкл. При абсолютном числе нейтрофилов < 1000 /мкл или тромбоцитов $< 50\ 000$ /мкл в ходе любого цикла лечения доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень (на $50\ \text{мг}/\text{м}^2$). Уровни дозы включают $100\ \text{мг}/\text{м}^2$, $150\ \text{мг}/\text{м}^2$ и $200\ \text{мг}/\text{м}^2$. Минимальная рекомендуемая доза составляет $100\ \text{мг}/\text{м}^2$.

Пациенты мужского пола

Мужчины детородного возраста во время лечения препаратом Темодал® и как минимум в течение 6 месяцев после окончания должны использовать надежные методы контрацепции. Перед началом лечения рекомендуется обсудить возможность криоконсервации спермы.

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.

Использование в педиатрии

Нет клинических данных по применению препарата Темодал® у детей в возрасте до 3 лет. Опыт применения у детей ограничен.

Натрий

Препарат Темодал® содержит 2.4 ммоль натрия в одном флаконе. Это следует учитывать пациентам, соблюдающим диету со сниженным содержанием натрия.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению автомобилем

Некоторые побочные эффекты препарата, такие как сонливость и чувство усталости, могут отрицательно влиять на способность к управлению транспортными средствами или выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Таким образом, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания.

Передозировка

Использование препарата в дозах 500 мг/м², 750 мг/м², 1000 мг/м² 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 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 симптомов передозировки 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.

Лекарственное взаимодействие

В отдельном исследовании I фазы назначение темозоломида с ранитидином не приводило к изменениям степени всасывания темозоломида или экспозиции его активного метаболита - МТИК.

На основании популяционного анализа фармакокинетики в исследованиях II фазы совместный прием дексаметазона, прохлорперазина, фенитоина, карбамазепина, ондансетрона, антагонистов H₂-рецепторов или фенобарбитала не изменяет клиренс темозоломида. Совместный прием с вальпроевой кислотой был связан с небольшим, но статистически значимым снижением 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 препарата Темодал® совместно с другими веществами, угнетающими костный мозг, может увеличить вероятность миелосупрессии.

Пациенты детского возраста

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

Условия и сроки хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°С. Не замораживать Срок годности - 4 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

Препарат отпускается по рецепту.