

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТЕМОЗОЛОМІД
(TEMOZOLOMIDE)

Склад:

діюча речовина: темозоломід;

1 капсула містить 20 мг, 100 мг, 140 мг, 180 мг або 250 мг темозоломіду;

допоміжні речовини: лактоза безводна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота винна, кислота стеаринова;

оболонка капсули: желатин, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки.

Код АТХ L01A X03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Темозоломід – це триазен, який при фізіологічних значеннях рН піддається швидкому хімічному перетворенню на активний монометил триазеноїмідазол карбоксамід (МТІК). Вважається, що цитотоксичність МТІК зумовлена, в першу чергу, алкілуванням гуаніну в положенні O⁶ і додатковим алкілуванням у положенні N⁷. Очевидно, цитотоксичні ураження, що виникають внаслідок цього, включають механізм аберантного відновлення метилового залишку.

Фармакокінетика.

Темозоломід спонтанно гідролізується при фізіологічних рівнях рН переважно до активних видів – 3-метил-(триазен-1-іл)імідазол-4-карбоксаміду (МТІК). МТІК спонтанно гідролізується до 5-аміно-імідазол-4-карбоксаміду (АІК), відомого проміжного продукту біосинтезу пурину і нуклеїнової кислоти, і до метилгідразину, який, ймовірно, є активним алкілюючим видом. Вважається, що цитотоксичність МТІК зумовлена, в першу чергу, алкілуванням ДНК, головним чином у положенні O⁶ і N⁷ гуаніну. Відносно показника площі під кривою (AUC) темозоломіду, експозиція МТІК та АІК становить приблизно 2,4 % і 23 % відповідно. *In vivo* показник T_{1/2} МТІК був подібний до показника темозоломіду – 1,8 години.

Абсорбція. Після перорального застосування у дорослих пацієнтів темозоломід швидко всмоктується з досягненням максимальних концентрацій через 20 хвилин після прийому дози (середній час від 0,5 до 1,5 години). Після перорального прийому ¹⁴C-міченого темозоломіду середнє виведення ¹⁴C з калом упродовж 7 днів після прийому дози становило 0,8 %, що свідчить про повне всмоктування.

Розподіл. Темозоломід демонструє слабе зв'язування з білками (від 10 до 20 %), тому не очікується його взаємодія з речовинами, які значною мірою зв'язуються з білками.

Дослідження з використанням позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) у людей, а також доклінічні дані вказують на те, що темозоломід швидко проникає через гематоенцефалічний бар'єр і в спинномозкову рідину (СМР). У одного пацієнта було підтверджено присутність препарату в СМР; експозиція в СМР, виходячи з показника AUC темозоломіду, становила приблизно 30 % експозиції у плазмі крові, що відповідає даним, отриманим у дослідженнях на тваринах.

Виведення. Період напіввиведення ($t_{1/2}$) темозоломід у плазмі становить приблизно 1,8 години. Основний шлях виведення ^{14}C – нирки. Після перорального прийому приблизно 5-10 % дози виводиться у незміненому вигляді із сечею упродовж 24 годин, а решта виводиться у вигляді темозоломідової кислоти, 5-аміноімідазол-4-карбоксаміду або неідентифікованих полярних метаболітів.

Концентрації у плазмі крові зростають залежно від дози. Кліренс препарату у плазмі, об'єм розподілу та період напіввиведення не залежать від дози.

Окремі групи пацієнтів. Аналіз фармакокінетики темозоломід показав, що кліренс темозоломід не залежить від віку, функції нирок або нікотинової залежності. У окремому фармакокінетичному дослідженні плазмові фармакокінетичні профілі препарату у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня були такими ж, як у пацієнтів з нормальною функцією печінки.

У дітей показник концентрації у плазмі (AUC) вищий, ніж у дорослих. Однак максимальна толерантна доза (МТД) для дітей та дорослих є однаковою і становить 1000 мг/м^2 за цикл лікування.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування:

- дорослих пацієнтів із вперше виявленою мультиформною гліобластомою, у супроводі радіотерапії та потім як монотерапія;
- дітей віком від 3 років і дорослих пацієнтів зі злоякісною гліомою у формі мультиформної гліобластоми або анапластичної астроцитоми при наявності рецидиву або прогресування захворювання після стандартної терапії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до темозоломід або до будь-якої допоміжної речовини в складі препарату, підвищена чутливість до дакарбазину (ДТК); тяжка форма мієлосупресії.

Особливі заходи безпеки.

Капсули не слід відкривати. При пошкодженні капсули слід уникати контакту її вмісту зі шкірою або слизовими оболонками. При попаданні темозоломід на шкіру або слизові оболонки слід негайно та ретельно промити їх водою з милом.

Пацієнтам слід тримати капсули в місці, недоступному для дітей, бажано у шафі з замком. Випадковий прийом може бути летальним для дитини.

Будь-який невикористаний препарат чи відходи слід знищити відповідно до локальних вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодій проводилися лише за участю дорослих пацієнтів.

Сумісне застосування темозоломід з ранітидином не призводило до зміни ступеня абсорбції темозоломід або зміни експозиції його активного метаболіту – МТК.

Застосування темозоломід під час вживання їжі призводило до зниження C_{max} на 33 % і зниження AUC на 9 %. Оскільки не можна виключати, що зміна показника C_{max} є клінічно значущою, не слід приймати темозоломід під час вживання їжі.

Сумісний прийом дексаметазону, прохлорперазину, фенітоїну, карбамазепіну, ондансетрону, антагоністів H_2 -рецепторів гістаміну або фенобарбіталу не змінює кліренс темозоломід. Сумісний прийом вальпроєвої кислоти спричинював слабковиражене, але статистично значуще зниження кліренсу темозоломід.

Дослідження з визначення впливу темозоломід на метаболізм або виведення інших препаратів не проводилися. Оскільки темозоломід не метаболізується в печінці і демонструє слабе зв'язування з білками, його вплив на фармакокінетику інших лікарських засобів малоімовірний.

Застосування темозоломідом з іншими речовинами, які пригнічують кістковий мозок, може збільшити ймовірність розвитку мієлосупресії.

Особливості застосування.

Опортуністичні інфекції та реактивація інфекцій

Повідомлялося про опортуністичні інфекції (такі як пневмоцистна пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*) та реактивацію інфекцій (таких як гепатит В, цитомегаловірусна інфекція) під час лікування темозоломідом.

Пневмоцистна пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*

Пацієнти, які отримували терапію темозоломідом у комбінації з променевою терапією за подовженою 42-денною схемою лікування, мали особливий ризик розвитку пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*. Тому слід проводити профілактику пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, в усіх пацієнтів, які отримують одночасно темозоломід і променеву терапію за 42-денною схемою (максимально 49 днів), незалежно від кількості лімфоцитів. Якщо виникає лімфопенія, необхідно продовжувати профілактику доти, доки лімфопенія не досягне ступеня ≤ 1 .

Частота розвитку пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, може бути вищою, якщо темозоломід застосовують при тривалішій схемі лікування. Усіх пацієнтів, які приймають темозоломід, особливо пацієнтів, які приймають стероїдні препарати, слід ретельно обстежувати щодо розвитку пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, незалежно від схеми лікування. Повідомлялося про летальні випадки внаслідок дихальної недостатності у пацієнтів, які застосовували темозоломід, зокрема у комбінації з дексаметазоном або іншими стероїдами.

Гепатит В

Повідомлялося про гепатит, обумовлений реактивацією вірусу гепатиту В, що в деяких випадках призводило до летального наслідку. Пацієнти із серопозитивним гепатитом В (у тому числі пацієнти з активним перебігом хвороби) повинні проконсультуватися з відповідним спеціалістом до початку лікування темозоломідом. Протягом лікування слід уважно стежити за станом пацієнтів.

Гепатотоксичність

Зафіксовано ураження печінки, включаючи летальну печінкову недостатність, у пацієнтів, які отримували лікування темозоломідом. Перед початком лікування необхідно провести базові тести з оцінки функції печінки. При патології лікар повинен оцінити співвідношення користь/ризик лікування перед початком застосування темозоломідом, включаючи можливість летальної печінкової недостатності. Пацієнтам при 42-денному циклі лікування необхідно повторно виконати функціональні тести печінки всередині циклу. У всіх пацієнтів слід перевіряти показники функції печінки після кожного циклу лікування. У пацієнтів з вираженими патологічними змінами функції печінки лікар повинен оцінити співвідношення користь/ризик щодо продовження лікування. Токсичний вплив на печінку може виникати через декілька тижнів (або пізніше) після останнього курсу лікування темозоломідом.

Злоякісні новоутворення

Дуже рідко також повідомлялося про випадки мієлодиспластичного синдрому та вторинних злоякісних пухлин, включаючи мієлоїдну лейкемію.

Антиеметична терапія

Нудота та блювання дуже часто асоціюються із застосуванням темозоломідом, тому антиеметичну терапію можна проводити перед або після застосування препарату.

Дорослі пацієнти з уперше діагностованою мультиформною гліобластою

Профілактику блювання рекомендується проводити перед прийомом першої дози у фазі комбінованого лікування і настійно рекомендується проводити упродовж фази монотерапії.

Пацієнти з рецидивуючою або прогресуючою злоякісною гліомою

Антиеметична терапія може бути необхідною пацієнтам із тяжким блюванням (III або IV ступінь) у попередніх циклах лікування.

Лабораторні показники

У пацієнтів, які отримують лікування темозоломідом, може спостерігатись мієлосупресія, в тому числі тривала панцитопенія із ймовірним переходом в апластичну анемію, що іноді може призводити до летальних наслідків. У поодиноких випадках оцінка ускладнюється дією супутніх лікарських засобів, що асоціюються з розвитком апластичної анемії, включаючи карбамазепін, фенітоїн та сульфаметоксазол/триметоприм. Перед початком лікування темозоломідом такі лабораторні показники повинні відповідати вимогам: абсолютна кількість нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. Розгорнутий загальний аналіз крові слід зробити на 22-й день (через 21 день після прийому першої дози) або у межах 48 годин після цього дня та далі кожного тижня, поки абсолютна кількість нейтрофілів не стане більше $1,5 \times 10^9/\text{л}$, а кількість тромбоцитів не перевищить $100 \times 10^9/\text{л}$. Якщо абсолютна кількість нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ або кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ під час будь-якого циклу, доза у наступному циклі має бути нижча на один рівень. Можливі рівні доз на добу: $100 \text{ мг}/\text{м}^2$, $150 \text{ мг}/\text{м}^2$ та $200 \text{ мг}/\text{м}^2$. Найнижча рекомендована доза становить $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ на добу.

Діти

Немає клінічного досвіду застосування темозоломіду дітям віком до 3 років. Досвід застосування препарату дітям віком від 3 років дуже обмежений.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку (віком від 70 років) можуть зазнавати підвищеного ризику розвитку нейтропенії та тромбоцитопенії порівняно з пацієнтами молодшого віку. Тому слід з обережністю призначати темозоломід хворим літнього віку.

Пацієнти чоловічої статі

Темозоломід може виявляти генотоксичний ефект. Тому чоловіки, які приймають темозоломід, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції. Чоловіки, які приймають темозоломід, не повинні планувати народження дитини під час лікування та протягом 6 місяців після припинення лікування. Чоловікам рекомендується звернутися за консультацією з приводу кріоконсервації сперми до початку лікування через можливість необоротного безпліддя, спричиненого лікуванням темозоломідом.

Герпетичний менінгоенцефаліт

У постмаркетинговому періоді у пацієнтів, які отримують темозоломід у поєднанні з променевою терапією, спостерігався герпетичний менінгоенцефаліт (у тому числі з летальними наслідками), включаючи випадки супутнього введення стероїдів.

Лактоза

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Барвник жовтий захід (E 110), який входить до складу чорнил для напису на капсулі 20 мг, може викликати алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності. Немає даних про застосування темозоломіду вагітним жінкам. Дослідження на тваринах продемонстрували наявність тератогенного впливу та(чи) токсичності щодо плода. Тому темозоломід не слід призначати вагітним жінкам. При необхідності застосування темозоломіду у період вагітності жінку слід поінформувати про потенційний ризик для плода.

Період годування груддю. Невідомо, чи проникає темозоломід у грудне молоко, тому під час застосування препарату годування груддю слід припинити.

Фертильність. Жінкам репродуктивного віку необхідно рекомендувати використання ефективних методів контрацепції для запобігання вагітності під час лікування темозоломідом.

Темозоломід може чинити генотоксичну дію. Тому чоловікам, що лікуються цим препаратом, слід порекомендувати утримуватися від запліднення протягом 6 місяців після отримання останньої дози та до початку лікування звернутись за консультацією з приводу кріоконсервації сперми через можливий розвиток необоротного безпліддя внаслідок терапії темозоломідом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами може бути порушена через можливий розвиток втоми та сонливості.

Спосіб застосування та дози.

Терапію повинен проводити виключно лікар із досвідом проведення онкологічної терапії пухлин мозку. Одночасно можна проводити антиеметичну терапію.

Темозоломід, капсули, слід приймати натще.

Капсулу слід ковтати цілою, запиваючи склянкою води. Капсули не можна відкривати або розжовувати.

Якщо після прийому препарату виникає блювання, не слід приймати другу дозу препарату в той самий день.

Дорослі пацієнти із вперше виявленою мультиформною гліобластомою

Темозоломід призначається в комбінації з фокальною радіотерапією (фаза комбінованої терапії), після чого проводиться 6 курсів терапії із застосуванням темозоломідом (фаза монотерапії).

Фаза комбінованої терапії

Темозоломід призначається перорально, дозою по 75 мг/м², для щоденного застосування протягом 42 днів проведення фокальної радіотерапії (загальною дозою 60 Гр, розподілених на 30 сеансів). Зниження дози не рекомендується, доцільність тимчасового припинення прийому або відміни терапії із застосуванням темозоломідом повинна оцінюватись щотижнево, з урахуванням гематологічних та негематологічних критеріїв токсичного впливу. Застосування темозоломідом можна продовжити із 42 днів комбінованої терапії до 49 днів при дотриманні всіх нижчеперелічених умов:

- абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$;
- кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$;
- критерії загальної токсичності (КЗТ): негематологічна токсичність ≤ 1 ступеня (за винятком алопеції, нудоти та блювання).

У період проведення терапії слід щотижнево виконувати розгорнутий загальний аналіз крові. Застосування темозоломідом в період комбінованої терапії тимчасово припиняють або повністю відміняють, враховуючи наявність ознак токсичного впливу на гематологічні та інші показники (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Показники, які потребують тимчасового припинення або повної відміни темозоломідом в період проведення комбінованої терапії (радіотерапія + темозоломід)

Токсичний вплив	Тимчасове припинення прийому темозоломідом*	Відміна терапії із застосуванням темозоломідом
Абсолютна кількість нейтрофілів	$\geq 0,5$ та $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}$
Кількість тромбоцитів	≥ 10 та $< 100 \times 10^9/\text{л}$	$< 10 \times 10^9/\text{л}$
КЗТ: негематологічна токсичність (за виключенням алопеції, нудоти, блювання)	КЗТ 2 ступеня	КЗТ 3 або 4 ступеня

* Комбіновану фазу лікування (темозоломід + фокальна променева терапія) можна продовжити при наявності всіх нижчезазначених умов: абсолютна кількість нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$; кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$; КЗТ: негематологічна токсичність ≤ 1 ступеня (за винятком алопеції, нудоти та блювання).

Фаза монотерапії

Через 4 тижні після завершення фази лікування темозоломід + радіотерапія, темозоломід призначається у вигляді 6 додаткових циклів ад'ювантної терапії. Доза застосування при проведенні циклу 1 (ад'ювантний цикл) становить 150 мг/м^2 , 1 раз на добу, протягом 5 днів з подальшим 23-денним періодом без лікування. На початку циклу 2 доза збільшується до 200 мг/м^2 на добу за умов, що КЗТ негематологічна токсичність у період проведення циклу 1 становила ≤ 2 ступеня (за виключенням алопеції, нудоти та блювання), абсолютна кількість нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. Якщо при проведенні циклу 2 дозу не було підвищено, підвищення дози не проводиться і при проведенні наступних циклів. При підвищенні дози застосування препарату здійснюється дозою по 200 мг/м^2 , протягом перших 5 днів кожного наступного циклу, за винятком випадків появи ознак токсичного впливу. Зниження дози застосування та відміну темозоломїду під час фази монотерапії слід проводити згідно таблиць 2 та 3.

У період лікування розгорнутий загальний аналіз крові проводиться на 22-й день (21-й день після прийому першої дози). Дозу знижують або подальше застосування відміняють з урахуванням показників, зазначених у таблиці 3.

Таблиця 2

Рівень доз темозоломїду в період проведення монотерапії

Рівень дози	Доза темозоломїду ($\text{мг/м}^2/\text{день}$)	Примітки
- 1	100	Зниження при попередній токсичності
0	150	Доза під час циклу 1
1	200	Доза під час циклів 2-6 при відсутності токсичності

Таблиця 3

Зниження дози або повна відміна темозоломїду в період проведення монотерапії

Токсичний вплив	Зниження дози темозоломїду на один рівень*	Припинення застосування темозоломїду
Абсолютна кількість нейтрофілів	$< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	Див. примітку **
Кількість тромбоцитів	$< 50 \times 10^9/\text{л}$	Див. примітку **
КЗТ: негематологічна токсичність (за виключенням алопеції, нудоти, блювання)	КЗТ 3 ступеня	КЗТ 4 ступеня

* Рівні доз темозоломїду зазначені у таблиці 2.

** Темозоломід припиняють застосовувати, якщо рівень дози -1 (100 мг/м^2) продовжує супроводжуватися неприйнятною токсичністю або якщо ступінь 3 негематологічної токсичності (за винятком алопеції, нудоти та блювання) повторюється після зниження дози.

Рецидивуюча або прогресуюча злоякісна гліома у дорослих та дітей віком від 3 років

Цикл терапії становить 28 днів. Пацієнтам, яким раніше не проводилася хіміотерапія, темозоломід призначають 1 раз на добу у дозі 200 мг/м^2 протягом 5 днів з наступною 23-денною перервою. Для пацієнтів, яким раніше проводили хіміотерапію, початкова доза становить 150 мг/м^2 1 раз на добу протягом 5 днів; у циклі 2 дозу можна підвищити до 200 мг/м^2 1 раз на добу протягом 5 днів за умови відсутності гематологічної токсичності.

Окремі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції печінки або нирок

Фармакокінетичні властивості темозоломіду у пацієнтів без порушення функції печінки та у хворих з печінковою недостатністю слабкого або помірного ступеня тяжкості не відрізнялися. Дані щодо застосування темозоломіду у осіб з тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за Чайлд-П'ю) або нирок відсутні. Виходячи з фармакокінетичних властивостей темозоломіду, необхідність у зниженні дози для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю або нирковою недостатністю будь-якого ступеня тяжкості є малоймовірною. Однак застосування темозоломіду в цій групі пацієнтів вимагає обережності.

Пацієнти літнього віку

Виходячи з даних популяційного фармакокінетичного аналізу у пацієнтів 19-78 років, встановлено, що вік не впливає на кліренс темозоломіду. Однак у літніх пацієнтів (> 70 років) спостерігається підвищення ризику розвитку нейтропенії та тромбоцитопенії.

Діти.

Темозоломід призначають дітям віком від 3 років тільки для лікування рецидивуючої або прогресуючої злоякісної гліоми. Досвід застосування препарату цій групі дітей дуже малий. Безпека та ефективність застосування темозоломіду дітям віком до 3 років не встановлені. Даних немає.

Передозування.

Проведено оцінку результатів прийому пацієнтами препарату в дозах по 500, 750, 1000 та 1250 мг/м² (сумарна доза протягом 5-денного циклу). Дозозалежна гематологічна токсичність розвивалася при всіх дозах, але, як і очікувалося, була більш вираженою при вищих дозах. Застосування дози 10000 мг (загальна доза в одному циклі протягом 5 днів) одним пацієнтом призвело до панцитопенії, пірексії, мультиорганної недостатності та летального наслідку. Повідомлялося про пацієнтів, які застосовували рекомендовані дози (150-200 мг/м²) більше 5 днів (до 64 днів) із розвитком супресії кісткового мозку (з інфікуванням або без), у деяких випадках тяжких та тривалих, з летальним наслідком.

У разі передозування рекомендується зробити гематологічне дослідження та провести у разі необхідності підтримуюче лікування.

Побічні реакції.

У пацієнтів із вперше виявленою мультиформною гліобластою, які отримують лікування темозоломідом у комбінації з променевою терапією або як монотерапію після променевої терапії, або у пацієнтів з рецидивуючою чи прогресуючою злоякісною гліомою, які отримують темозоломід як монотерапію, найчастішими побічними реакціями були: нудота, блювання, запор, анорексія, головний біль і втома.

Дуже часто повідомлялося про судоми у пацієнтів із вперше виявленою мультиформною гліобластою, які одержували монотерапію, і про висипання у пацієнтів з уперше виявленою мультиформною гліобластою, які отримували темозоломід у поєднанні з променевою терапією, а також як монотерапію, і часто при рецидивуючій гліомі.

Про більшість побічних реакцій з боку системи крові повідомлялося з частотою «часто» (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) або «дуже часто» ($\geq 1/10$) при застосуванні препарату при обох показаннях (див. таблиці 4 і 5).

Вперше виявлена мультиформна гліобластома

У таблиці 4 наведені побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів з уперше виявленою мультиформною гліобластою протягом комбінованої терапії та монотерапії темозоломідом.

Таблиця 4

Клас систем	Частота	Темозоломід + радіотерапія	Темозоломід
-------------	---------	----------------------------	-------------

органів	реакції	(супровідна терапія)	(монотерапія)
<i>Інфекції та інвазії</i>	часто	Інфекція, <i>herpes simplex</i> , кандидоз ротової порожнини, фарингіт, інфікування ран	Інфекція, кандидоз ротової порожнини
	нечасто	Герпетичний менінгоенцефаліт (у тому числі з летальними наслідками)	<i>Herpes simplex, herpes zoster</i> , грипоподібні симптоми
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>	часто	Лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія	Анемія, фебрильна нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія
	нечасто	Анемія, фебрильна нейтропенія	Лімфопенія, петехії
<i>З боку ендокринної системи</i>	нечасто	Кушингоїд	Кушингоїд
<i>З боку метаболізму та обміну речовин</i>	дуже часто	Анорексія	Анорексія
	часто	Гіперглікемія, зменшення маси тіла	Зменшення маси тіла
	нечасто	Гіпокаліємія, підвищення лужної фосфатази, збільшення маси тіла	Гіперглікемія, збільшення маси тіла
<i>З боку психіки</i>	часто	Неспокій, емоційна лабільність, безсоння	Неспокій, емоційна лабільність, безсоння, депресія
	нечасто	Ажитація, апатія, розлади поведінки, депресія, галюцинації	Галюцинації, амнезія
<i>З боку нервової системи</i>	дуже часто	Головний біль	Головний біль, судоми
	часто	Запаморочення, афазія, порушення рівноваги та концентрації уваги, сплутаність свідомості, зниження рівня свідомості, судоми, порушення пам'яті, нейропатія, парестезія, сонливість, порушення мовлення, тремор	Запаморочення, афазія, порушення рівноваги та концентрації, сплутаність свідомості, дисфазія, геміпарез, порушення пам'яті, неврологічні розлади, нейропатія, периферійна нейропатія, парестезія, сонливість, порушення мовлення, тремор
	нечасто	Атаксія, когнітивні розлади, дисфазія, екстрапірамідні розлади, порушення ходи, геміпарез, гіперестезія, гіпоестезія, неврологічні розлади, периферична нейропатія, епілептичний статус	Атаксія, порушення координації та ходи, геміплегія, гіперестезія, сенсорні розлади
<i>З боку органів зору</i>	часто	Затуманення зору	Затуманення зору, диплопія, дефекти полів зору

	нечасто	Біль в очних яблуках, геміанопсія, розлади зору, зниження гостроти зору, дефекти полів зору	Біль в очних яблуках, сухість очей, зниження гостроти зору
З боку органів слуху	часто	Погіршення слуху	Погіршення слуху, дзвін у вухах
	нечасто	Біль у вухах, гіперакузія, дзвін у вухах, середній отит	Втрата слуху, біль у вухах, запаморочення
З боку серцево-судинної системи	часто	Набряки, набряки ніг, геморагії	Набряки ніг, геморагії, тромбоз глибоких вен
	нечасто	Відчуття серцебиття, артеріальна гіпертензія, церебральні геморагії	Набряки, периферійні набряки, емболія легеневої артерії
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	часто	Кашель, задишка	Кашель, задишка
	нечасто	Пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа	Пневмонія, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт
З боку шлунково-кишкового тракту	дуже часто	Запор, нудота, блювання	Запор, нудота, блювання
	часто	Біль у животі, діарея, диспепсія, дисфагія, стоматит	Діарея, диспепсія, дисфагія, стоматит, сухість у роті
	нечасто		Здуття живота, нетримання калу, гастроінтестинальні розлади, гастроентерит, геморої
З боку шкіри та підшкірної клітковини	дуже часто	Алопеція, висипання	Алопеція, висипання
	часто	Дерматит, сухість шкіри, еритема, свербіж	Сухість шкіри, свербіж
	нечасто	Реакції фоточутливості, порушення пігментації, лущення шкіри	Еритема, порушення пігментації, підвищення пітливості
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	часто	Артралгія, м'язова слабкість	Артралгія, м'язово-скелетні болі, міалгія, м'язова слабкість
	нечасто	Біль у спині, м'язово-скелетні болі, міалгія, міопатія	Біль у спині, міопатія
З боку нирок та сечовидільної системи	часто	Імперативні позиви, нетримання сечі	Нетримання сечі
	нечасто		Дизурія
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	нечасто	Імпотенція	Аменорея, біль у молочних залозах, менорагія, вагінальна геморагія, вагініт
Загальні порушення	дуже часто	Стомлюваність	Стомлюваність

	часто	Гарячка, біль, алергічні реакції, радіаційні ушкодження, набряк обличчя, спотворення смаку	Гарячка, біль, алергічні реакції, радіаційні ушкодження, спотворення смаку
	нечасто	Гіперемія, припливи, астения, погіршення самопочуття, озноб, зміна забарвлення язика, паросмія, спрага	Астения, погіршення самопочуття, біль, озноб, дентальні розлади, набряк обличчя
Зміни лабораторних показників	часто	Підвищення АЛТ	Підвищення АЛТ
	нечасто	Підвищення γ -глутаміл-трансферази, підвищення печінкових ферментів, підвищення АСТ	

Лабораторні показники

Спостерігалась мієлосупресія (нейтропенія та тромбоцитопенія), яка є проявом дозозалежної токсичності у більшості цитотоксичних засобів, включаючи темозоломід.

Рецидивуюча або прогресуюча злоякісна гліома

Найчастішими побічними реакціями були шлунково-кишкові розлади, зокрема нудота та блювання. Як правило, ці явища були 1 або 2 ступеня (0-5 епізодів блювання протягом 24 годин), минали самостійно або легко контролювались шляхом стандартної протиблювотної терапії.

У таблиці 5 наведено побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів з рецидивуючою або прогресуючою злоякісною гліомою протягом терапії темозоломідом.

Таблиця 5

Клас систем органів	Частота реакції	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	рідко	Опортуністичні інфекції, включаючи пневмонію, спричинену <i>Pneumocystis carinii</i>
З боку крові та лімфатичної системи	дуже часто	Нейтропенія або лімфопенія (ступінь 3-4), тромбоцитопенія (ступінь 3-4)
	нечасто	Панцитопенія, анемія (ступінь 3-4), лейкопенія
З боку метаболізму та обміну речовин	дуже часто	Анорексія
	часто	Зменшення маси тіла
З боку нервової системи	дуже часто	Головний біль
	часто	Сонливість, запаморочення, парестезія
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	часто	Задишка
З боку шлунково-кишкового тракту	дуже часто	Блювання, нудота, запор
	часто	Діарея, біль у животі, диспепсія
З боку шкіри та підшкірної клітковини	часто	Висипання, свербіж, алопеція
	дуже рідко	Мультиформна еритема, еритродермія, кропив'янка, екзантема
Загальні порушення	дуже часто	Втома

	часто	Гарячка, астения, озноб, нездужання, біль, спотворення смаку
	дуже рідко	Алергічні реакції, включаючи анафілаксію та ангіоневротичний набряк

Лабораторні показники

Зафіксовано тромбоцитопенію та нейтропенію 3 або 4 ступеня у пацієнтів, які отримували лікування з приводу злоякісної гліоми. Це призвело до госпіталізації та/або припинення застосування темозоломіду у 8% та 4%, відповідно. Мієлосупресія була прогнозованою (як правило, у перші кілька циклів з найнижчим рівнем між 21 і 28 днем), і стан швидко поліпшувався, як правило, протягом 1-2 тижнів. Не спостерігалось будь-яких ознак кумулятивної мієлосупресії. Наявність тромбоцитопенії може збільшувати ризик кровотечі, а наявність нейтропенії або лейкопенії може збільшувати ризик розвитку інфекції.

Стать

Повідомлялося, що у першому циклі лікування спостерігалася дещо вища частота розвитку 4 ступеня нейтропенії та тромбоцитопенії у жінок, ніж у чоловіків.

Діти

Вивчалось пероральне застосування темозоломіду дітям (віком 3-18 років) з рецидивуючою гліомою стовбура мозку або рецидивуючою високодиференційованою астроцитомою при застосуванні за схемою: щоденно протягом 5 днів кожні 28 днів. Хоча даних мало, очікується, що переносимість препарату у дітей буде такою ж, як у дорослих. Безпека застосування темозоломіду дітям віком до 3 років не встановлена.

Постмаркетинговий досвід

Додаткові серйозні побічні реакції, які були ідентифіковані у ході постмаркетингового застосування препарату.

Таблиця 6

Реакції, про які повідомлялось при застосуванні темозоломіду в постмаркетинговий період*

<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>	
дуже рідко	тривала панцитопенія, апластична анемія [§]
<i>Новоутворення злоякісні, доброякісні та неуточнені</i>	
дуже рідко	мієлодиспластичний синдром, вторинне злоякісне новоутворення, включаючи мієлоїдну лейкемію
<i>З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>	
дуже рідко	інтерстиціальний пневмоніт/пневмоніт, фіброз легень, респіраторна недостатність [§]
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	
невідомо	підвищення рівня ферментів печінки, гіпербілірубінемія, холестаза, гепатит, ураження печінки, печінкова недостатність [§]
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	
дуже рідко	токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона
<i>Інфекції та інвазії</i>	
нечасто	герпетичний менінгоенцефаліт (у тому числі з летальними наслідками), реактивація цитомегаловірусу та гепатиту В [§]
дуже рідко	опортуністичні інфекції - пневмонія, спричинена <i>Pneumocystis carinii</i>
<i>З боку ендокринної системи</i>	

дуже рідко	нецукровий діабет
------------	-------------------

* Реакції класифіковано за класами систем органів при постмаркетинговому застосуванні препарату.

§ Включаючи випадки з летальним наслідком.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальному щільно закритому флаконі при температурі не вище 30 °С та недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.