

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
03.09.14 № 616
Реєстраційне посвідчення
№ UA/13832/01/01
№ UA/13832/01/02
№ UA/13832/01/03
№ UA/13832/01/04

ЗМІНИ ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
19.07.2016 № 730

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ГЛІОЗОМІД
(GLIOZOMID)

Склад:

діюча речовина: temozolomide;

1 капсула містить 20 мг, 100 мг, 180 мг або 250 мг темозоломідру;

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

склад капсули для 20 мг: желатин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172);

склад капсули для 100 мг: желатин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), індигокармін FD&C блакитний 2 (Е 132);

склад капсули для 180 мг: желатин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172);

склад капсули для 250 мг: желатин, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

дозування 20 мг: тверді желатинові капсули із оранжевою кришечкою та білим корпусом з надписом «20»;

дозування 100 мг: тверді желатинові капсули із пурпуровою кришечкою та білим корпусом з надписом «100»;

дозування 180 мг: тверді желатинові капсули із коричневою кришечкою та білим корпусом з надписом «180»;

дозування 250 мг: тверді желатинові капсули із білою кришечкою та білим корпусом з надписом «250».

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Алкілувальні 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 площі під кривою «концентрація-час» (AUC) темозоломіду, експозиція МТІК та АІК становить приблизно 2,4 % і 23 % відповідно. *In vivo* показник періоду напіввиведення (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 високою 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,

Виведення. T_{1/2} темозоломіду з плазми крові становить приблизно 1,8 години. Основний шлях виведення ¹⁴C – нирки. Після перорального прийому приблизно 5-10 % дози виводиться у незміненому вигляді з 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 темозоломіду у плазмі крові, об'єм розподілу та період напіввиведення не залежать від дози.

Окремі групи пацієнтів. Аналіз фармакокінетики темозоломіду показав, що кліренс темозоломіду не залежить від віку, функції нирок або ніотинової залежності. В 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 крові (AUC) вищий, ніж у дорослих. Однак максимальна толерантна доза (МТД) для дітей та дорослих є однаковою і становить 1000 мг/м² за цикл лікування.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування:

- дорослих пацієнтів із вперше виявленою мультиформною гліобластою у супроводі радіотерапії, а 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 компонентів препарату або дакарбазину (ДТІК). Тяжка форма мієлосупресії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Повідомлялося, що дослідження взаємодій проводилися лише за участю дорослих пацієнтів. Застосування препарату Гліозомід із ранітидином не призводило до зміни ступеня абсорбції темозоломїду або зміни експозиції його активного метаболіту –МТІК.

Застосування препарату Гліозомід під час їжі призводило до зниження максимальної концентрації (C_{max}) на 33 % і зниження показника АUC на 9 %. Оскільки не можна виключати, що зміна показника C_{max} є клінічно значимою, не слід приймати Гліозомід під час їжі.

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

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

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

Особливості застосування.

Пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*. Пацієнти, які отримували лікування темозоломїдом 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 отримують темозоломід, і особливо пацієнтів, які приймають стероїдні препарати, слід часто обстежувати щодо розвитку пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, незалежно від схеми лікування. Повідомлялося про летальні випадки з причини дихальної недостатності у пацієнтів, які застосовували темозоломід, зокрема, у комбінації з дексаметазоном або іншими стероїдами.

Гепатотоксичність. Повідомлялося про ураження печінки, включаючи летальну печінкову недостатність, у пацієнтів, які отримували лікування темозоломїдом. Перед початком лікування необхідно провести базові тести з оцінки функції печінки. При патології лікар повинен оцінити співвідношення користь/ризик лікування перед початком застосування темозоломїду, включаючи можливість летальної печінкової недостатності. Пацієнтам, які отримують 42-денний цикл 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 темозоломїдом.

Крім того, повідомлялося про реактивацію гепатиту при наявності вірусу гепатиту В, що в деяких випадках призводило до летального наслідку. Пацієнти повинні бути обстежені на наявність вірусу гепатиту В до початку лікування темозоломїдом. Пацієнти з ознаками первинного інфікування вірусом гепатиту В повинні обстежуватися щодо клінічних та лабораторних ознак гепатиту або реактивації вірусу гепатиту В під час і протягом декількох місяців після закінчення лікування Гліозомїдом. Терапія має бути припинена для пацієнтів з ознаками активної інфекції вірусу гепатиту В.

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 темозоломід, тому антиеметичну терапію можна проводити перед або після застосування препарату.

Дорослі пацієнти з уперше діагностованою мультиформною гліобластомою. 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 отримували препарат Гліозомід, може розвиватися мієлосупресія, включаючи тривалу панцитопенію, що може призводити до апластичної анемії, іноді - з летальним наслідком. Оцінка деяких випадків була ускладнена застосуванням супутніх препаратів для лікування апластичної анемії, серед яких були карбамазепін, фенітоїн і сульфаметоксазол/триметоприм.

Перед початком лікування препаратом Гліозомід 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 темозоломід дітям віком до 3 років. Досвід застосування препарату дітям віком від 3 років дуже обмежений.

Пацієнти літнього віку. Пацієнти літнього віку (понад 70 років) мають більш високий ризик розвитку нейтропенії та тромбоцитопенії порівняно з пацієнтами молодшого віку. Тому слід з обережністю призначати препарат пацієнтам літнього віку.

Пацієнти чоловічої статі. Гліозомід може чинити генотоксичну дію. Чоловіки, які отримують лікування темозоломідом, не повинні планувати зачаття дитини упродовж 6 місяців після застосування останньої дози препарату. Перед початком лікування слід проконсультуватися відносно кріоконсервації сперми, оскільки існує вірогідність розвитку необоротного безпліддя на фоні лікування Гліозомідом.

Лактоза. Оскільки препарат Гліозомід містить лактозу, його не слід приймати пацієнтам з рідкими спадковими проблемами галактозної непереносимості, дефіциту лактази Лаппа або глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає даних щодо застосування препарату вагітним жінкам. Гліозомід не слід призначати вагітним жінкам. При необхідності застосування препарату у період вагітності жінку слід поінформувати про потенційний ризик для плода.

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

Невідомо, чи проникає темозоломід у грудне молоко; з цієї причини під час лікування Гліозомідом годування груддю слід припинити.

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

Здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами може бути порушена при прийомі темозоломід у зв'язку з можливим розвитком стомлюваності та сонливості.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Гліозомід повинен призначати лише лікар із досвідом проведення онкологічної терапії пухлин мозку.

Одночасно можна проводити антиеметичну терапію.

Гліозомід 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 з вперше виявленою мультиформною гліобластомою.

Гліозомід застосовують у комбінації з фокальною радіотерапією (комбінована фаза), після чого проводять 6 циклів монотерапії темозоломідом (фаза монотерапії).

Комбінована фаза

Гліозомід застосовують внутрішньо у дозі 75 мг/м^2 щодня протягом 42 днів одночасно з проведенням фокальної радіотерапії (60 Гр за 30 фракцій). Зниження дози не рекомендується; рішення про перерву або припинення застосування Гліозоміду слід приймати щотижня залежно від гематологічних та негематологічних критеріїв токсичності. Застосування препарату у зазначеній дозі може бути подовжено з 42 днів комбінованої терапії до 49 днів при наявності всіх нижчеперелічених умов:

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

Під час лікування щотижня слід виконувати розгорнутий загальний аналіз крові. Застосування Гліозоміду слід перервати або припинити зовсім протягом комбінованої фази лікування, враховуючи критерії гематологічної та негематологічної токсичності, згідно з таблицею 1.

Таблиця 1

Переривання або повне припинення застосування Гліозоміду під час проведення комбінованої терапії (темозоломід+радіотерапія)

Токсичність	Переривання ^a застосування препарату	Припинення застосування препарату
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 винятком алопеції, нудоти та блювання)	КЗТ, ступінь 2	КЗТ, ступінь 3 або 4

^a Комбіновану фазу лікування (Гліозомід+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 комбінованої фази лікування темозоломід+радіотерапія Гліозомід призначають для 6 циклів монотерапії. Доза під час циклу 1 (монотерапія) становить 150 мг/м^2 1 раз на добу протягом 5 днів з подальшим 23-денним періодом без лікування. Доза Гліозоміду для циклу 2 підвищується до 200 мг/м^2 на добу, якщо КЗТ негематологічна токсичність під час циклу 1 становила ≤ 2 ступеня (за винятком алопеції, нудоти та блювання), абсолютна кількість нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$. Якщо підвищення дози не відбулося у циклі 2, у наступних циклах дозу також не підвищують. Якщо доза підвищувалася, препарат застосовують у дозі 200 мг/м^2 на добу протягом перших 5 днів кожного наступного циклу, за винятком випадку розвитку токсичності. Зниження дози або припинення застосування Гліозоміду під час ад'ювантної терапії слід проводити згідно з таблицями 2 і 3.

Під час лікування слід виконати розгорнутий загальний аналіз крові на 22-й день (через 21 день після прийому першої дози). Зниження дози або припинення застосування препарату слід проводити згідно з таблицею 3.

Таблиця 2.

Рівні доз Гліозоміду для монотерапії

Рівень дози	Доза (мг/м ² /добу)	Примітка
- 1	100	Зниження з причини попередньої токсичності
0	150	Доза під час циклу 1
1	200	Доза під час циклів 2-6 при відсутності токсичності

Таблиця 3.

Зниження дози або припинення застосування Гліозоміду під час монотерапії

Токсичність	Зниження дози темозоломіду на 1-й рівень ^a	Припинення застосування темозоломіду
Абсолютна кількість нейтрофілів	< 1,0×10 ⁹ /л	див. посилання ^b
Кількість тромбоцитів	< 50×10 ⁹ /л	див. посилання ^b
КЗТ негематологічна токсичність (за винятком алопеції, нудоти та блювання)	КЗТ ступінь 3	КЗТ ступінь 4

^a Рівні дози Гліозоміду зазначені в таблиці 2.

^b Гліозомід припиняють застосовувати, якщо рівень дози –1 (100 мг/м²) 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, Гліозомід призначають 1 раз на добу у дозі 200 мг/м² протягом 5 днів з наступною 23-денною перервою. Для пацієнтів, яким раніше проводили хіміотерапію, початкова доза становить 150 мг/м² 1 раз на добу протягом 5 днів; у циклі 2 дозу можна підвищити до 200 мг/м² 1 раз на добу протягом 5 днів за умови відсутності гематологічної токсичності.

Окремі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції печінки або нирок

Фармакокінетика темозоломіду зіставна у пацієнтів з нормальною функцією печінки і пацієнтів з порушенням функції печінки легкого і помірного ступеня. Немає даних стосовно застосування темозоломіду пацієнтам з тяжкою формою порушення функції печінки (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) або з порушенням функції нирок. Виходячи з фармакокінетичних властивостей темозоломіду, малоймовірно, що буде необхідним зниження дози для пацієнтів з тяжкою формою порушення функції печінки або з порушенням функції нирок будь-якого ступеня. Проте слід з обережністю застосовувати темозоломід таким пацієнтам.

Пацієнти літнього віку

Враховуючи дані фармакокінетичних досліджень за участю пацієнтів віком від 19 до 78 років, кліренс темозоломіду не залежить від віку. Однак пацієнти літнього віку (понад 70 років) входять до категорії підвищеного ризику розвитку нейтропенії та тромбоцитопенії.

Діти.

Гліозомід 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.

Повідомлялося, що клінічно були оцінені дози 500, 750, 1000 та 1250 мг/м² (загальна доза за 5-денний цикл). Дозозалежна гематологічна токсичність розвивалася при всіх дозах, але, як і очікувалося, була більш вираженою при вищих дозах. Передозування 10 000 мг (загальна доза в одному циклі протягом 5 днів) допустив один пацієнт, що призвело до панцитопенії, пірексії, мультиорганної недостатності та смерті. Повідомлялося про пацієнтів, які застосовували рекомендовані дози (150-200 мг/м²) більше 5 днів (до 64 днів) з 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 або прогресуючою злоякісною гліомою, які отримують темозоломід як монотерапію, найчастішими побічними реакціями були такі: нудота, блювання, запор, анорексія, головний біль і втома. Дуже часто повідомлялося про судоми у пацієнтів із вперше виявленою мультиформною гліобластою, які одержували монотерапію, і дуже часто повідомлялося про висип у пацієнтів з уперше виявленою мультиформною гліобластою, які отримували темозоломід у поєднанні з променевою терапією, а також у якості монотерапії, і часто при рецидивуючій гліомі.

Уперше виявлена мультиформна гліобластома

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

Інфекції та інвазії: інфекція, простий герпес, інфекція ран, фарингіт, кандидоз ротової порожнини, *herpes simplex*, *herpes zoster*, грипоподібні симптоми.

З боку системи крові: нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, фебрильна нейтропенія, анемія, лімфопенія, петехії.

З боку ендокринної системи: кушингоїд.

З боку метаболізму: анорексія, гіперглікемія, зниження маси тіла, збільшення маси тіла, гіпокаліємія, підвищення рівня лужної фосфатази.

З боку психіки: неспокій, емоційна лабільність, безсоння, депресія, ажитація, апатія, розлади поведінки, депресія, галюцинації, амнезія.

З боку нервової системи: головний біль, судоми, зниження рівня свідомості, сонливість, афазія, порушення рівноваги, запаморочення, сплутаність свідомості, погіршення пам'яті, погіршення концентрації уваги, парестезія, порушення мовлення, тремор, геміпарез, дисфазія, неврологічні розлади, нейропатія, периферична нейропатія, епілептичний статус, екстрапірамідні розлади, геміпарез, атаксія, когнітивні розлади, порушення ходи, гіперестезія, гіпестезія, неврологічні розлади, геміплегія, атаксія, порушення координації, порушення ходи, сенсорні розлади.

З боку органів зору: нечіткість зору, дефект поля зору, нечіткість зору, диплопія, геміанопія, зниження гостроти зору, порушення зору, біль в очах, сухість очей.

З боку органів слуху: погіршення слуху, середній отит, дзвін у вухах, гіперакузія, біль у вухах, глухота, вертиго.

З боку серцево-судинної системи: пальпітація, крововилив, набряк, набряк ніг, тромбоз глибоких вен, крововилив у мозок, артеріальна гіпертензія, легенева емболія, периферичний набряк.

З боку дихальної системи: задишка, кашель, пневмонія, інфекції верхніх відділів дихальних шляхів, закладеність носа, бронхіт.

З боку травного тракту: запор, нудота, блювання, стоматит, діарея, біль у животі, диспепсія, дисфагія, сухість у роті, здуття живота, нетримання калу, гастроінтестинальні розлади, гастроентерит, геморої.

З боку шкіри: висипання, алопеція, дерматит, сухість шкіри, еритема, свербіж, лущення шкіри, реакції фоточутливості, порушення пігментації, еритема, підвищена пітливість.

З боку кістково-м'язової системи: м'язова слабкість, артралгія, кістково-м'язовий біль, міалгія, міопатія, біль у спині.

З боку сечовидільної системи: часте сечовипускання, нетримання сечі, дизурія.

З боку репродуктивної системи: імпотенція, вагінальна кровотеча, менорагія, аменорея, вагініт, біль у молочних залозах.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність, алергічна реакція, гарячка, променеве ураження, набряк обличчя, біль, зміна смакових відчуттів, астения, припливи крові, припливи жару, погіршення самопочуття, тремтіння, зміна забарвлення язика, паросмія, спрага, дентальні розлади, набряк обличчя, біль.

Лабораторні показники: підвищення рівнів печінкових ферментів, підвищення рівнів аланінтрансамінази, аспартаттрансамінази, гамма-глутамілтрансферази.

Лабораторні показники

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

Рецидивуюча або прогресуюча злоякісна гліома

Повідомлялося, що під час досліджень найчастішими побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням, були шлунково-кишкові порушення, зокрема нудота та блювання. Як правило, ці явища були I або II ступеня, минали самостійно або легко контролювалися шляхом стандартної антиеметичної терапії.

Інфекції та інвазії: опортуністичні інфекції, включаючи пневмонію, спричинену *Pneumocystis carinii*.

З боку системи крові: нейтропенія або лімфопенія (ступінь III-IV), тромбоцитопенія (ступінь III-IV), панцитопенія, анемія (ступінь III-IV), лейкопенія.

З боку метаболізму: анорексія, зменшення маси тіла.

З боку нервової системи: головний біль, сонливість, запаморочення, парестезія.

З боку дихальної системи: задишка.

З боку травного тракту: блювання, нудота, запор, діарея, біль у животі, диспепсія.

З боку шкіри: висипання, свербіж, алопеція, мультиформна еритема, еритродермія, кропив'янка, екзантема.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність; гарячка; астения; тремтіння; нездужання; біль; спотворення смаку; алергічні реакції, включаючи анафілаксію та ангіоневротичний набряк.

Лабораторні показники.

Тромбоцитопенія та нейтропенія III або IV ступеня спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування з приводу злоякісної гліоми. Це призвело до госпіталізації та/або припинення прийому темозоломїду. 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.

При першому циклі лікування спостерігалася дещо вища частота розвитку IV ступеня нейтропенії та тромбоцитопенії у жінок, ніж у чоловіків.

Стать.

Згідно з популяційним фармакокінетичним аналізом, у першому циклі терапії спостерігався найвищий показник – нейтропенія IV -го ступеня (абсолютна кількість нейтрофілів менше $0,5 \times 10^9/\text{л}$); тромбоцитопенія 4-го ступеня (менше $20 \times 10^9/\text{л}$).

Діти.

Вивчалось пероральне застосування темозоломїду дітям (віком 3-18 років) з рецидивуючою гліомою стовбуру мозку або рецидивуючою високодеференційованою 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 темозоломїду дітям віком до 3 років не встановлена.

Реакції, про які повідомлялось при застосуванні темозоломїду в постмаркетинговий період.

З боку системи крові: тривала панцитопенія, апластична анемія (включаючи випадки з летальним наслідком).

Новоутворення злоякісні, доброякісні та неуточнені: мієлодиспластичний синдром; вторинне злоякісне новоутворення, включаючи мієлоїдну лейкемію.

З боку дихальної системи: інтерстиціальний пневмоніт/пневмоніт, фіброз легень, респіраторна недостатність (включаючи випадки з летальним наслідком).

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня ферментів печінки, гіпербілірубінемія, холестаза, гепатит, ураження печінки, печінкова недостатність (включаючи випадки з летальним наслідком).

З боку шкіри: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона.

Інфекції та інвазії: опортуністичні інфекції – пневмонія, спричинена *Pneumocystis carinii*, реактивація цитомегаловірусу та гепатиту В.

З боку ендокринної системи: нецукровий діабет.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Для дозування 20 мг: зберігати при температурі не вище 25 °С.

Для дозування 100 мг, 180 мг та 250 мг: зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 капсулі у саше.

По 5 саше у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЕйГен Фарма Лімітед, Ірландія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вестсайд Бізнес Парк, Олд Кілмеаден Роуд, Ватерфорд, Ірландія.

Дата останнього перегляду. 19.07.2016