

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ТЕМОМЕДАК**  
**(ТЕМОМЕДАС)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 капсула містить 5 мг, 20 мг, 100 мг, 140 мг, 180 мг або 250 мг темозоломіді;  
*допоміжні речовини:* лактоза безводна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота винна, кислота стеаринова;  
капсули 5 мг: титану діоксид (Е 171), желатин, шелак, пропіленгліколь, індигокармін (Е 132), заліза оксид жовтий (Е 172);  
капсули 20 мг: титану діоксид (Е 171), желатин, шелак, пропіленгліколь, жовтий захід FCF (Е 110);  
капсули 100 мг: титану діоксид (Е 171), желатин, шелак, пропіленгліколь, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172);  
капсули 140 мг: титану діоксид (Е 171), желатин, шелак, пропіленгліколь, індигокармін (Е 132);  
капсули 180 мг: титану діоксид (Е 171), желатин, шелак, пропіленгліколь, заліза оксид червоний (Е 172);  
капсули 250 мг: титану діоксид (Е 171), желатин, шелак, пропіленгліколь, заліза оксид чорний (Е 172).

**Лікарська форма.** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби. Інші алкілувальні сполуки. Код АТХ L01A X03.

**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); виражена мієлосупресія.

**Спосіб застосування та дози.**

Терапію має проводити лікар, який має досвід лікування таких злоякісних захворювань.

*Дорослі пацієнти із вперше виявленою мультиформною гліобластою.*

*Фаза лікування препаратом Темомедак у супроводі радіотерапії.*

Темомедак застосовують внутрішньо у дозі 75 мг/м<sup>2</sup> щодня протягом 42 днів у супроводі радіотерапії (60 Гр за 30 фракцій) з наступним курсом ад'ювантного лікування протягом 6 циклів. Зниження дози не рекомендується; рішення про перерву або припинення застосування препарату Темомедак слід приймати щотижня залежно від гематологічних та негематологічних критеріїв токсичності. В такій дозі застосування препарату Темомедак можна продовжити з 42 днів супровідної терапії до 49 днів при наявності всіх нижчезазчених 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  $\leq 1$  ступеня (за винятком алопеції, нудоти та блювання).

**Модифікація дози.**

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

Переривання або припинення застосування препарату Темомедак під час супровідної терапії  
(Темомедак + радіотерапія)

Таблиця 1.

Токсичність	Переривання* застосування	Припинення застосування
Абсолютна кількість нейтрофілів	$\geq 0,5$ та $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}$
Кількість тромбоцитів	$\geq 10$ 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

\* – застосування препарату Темомедак поновлюється при наявності всіх нижчезазначених станів: абсолютної кількості нейтрофілів  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ; кількості тромбоцитів  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ; КЗТ: негематологічна токсичність  $\leq 1$  ступеня (за винятком алопеції, нудоти та блювання).

*Монотерапія.*

Через 4 тижні після завершення фази лікування “Темомедак + радіотерапія”, Темомедак призначають для 6 додаткових циклів ад’ювантної терапії. Доза під час Циклу 1 (ад’ювантний цикл) становить  $150 \text{ мг}/\text{м}^2$  1 раз на добу протягом 5 днів 28-денного циклу (5 днів – прийом препарату Темомедак, 23 дні – без прийому препарату). Доза препарату Темомедак для Циклу 2 підвищується до  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  на добу, якщо КЗТ: негематологічна токсичність під час Циклу 1 становила  $\leq 2$  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. Доза  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  на добу протягом перших 5 днів кожного наступного циклу залишається, за винятком випадку розвитку токсичності. У кожному циклі прийом препарату Темомедак здійснюють протягом 5 днів поспіль з наступною 23-денною перервою. Зниження дози або припинення застосування препарату Темомедак 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 (21-й день після прийому першої дози).

Дозування препарату Темомедак для монотерапії

Таблиця 2.

Рівень дози	Доза ( $\text{мг}/\text{м}^2/\text{добу}$ )	Примітка
- 1	100	Зниження при попередній токсичності
0	150	Доза під час Циклу 1
1	200	Доза під час Циклів 2-6 при відсутності токсичності

Зниження дози або припинення застосування препарату Темомедак під час монотерапії

Таблиця 3.

Токсичність	Зниження дози на 1 рівень <sup>a</sup>	Припинення застосування
Абсолютна кількість нейтрофілів	$< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	b
Кількість тромбоцитів	$< 50 \times 10^9/\text{л}$	b
КЗТ: негематологічна токсичність (за винятком алопеції, нудоти та блювання)	КЗТ ступінь 3	КЗТ ступінь 4 <sup>b</sup>

a – дозування препарату Темомедак зазначене в таблиці 2;

b – Темомедак припиняють застосовувати, якщо потрібне зниження дози до  $< 100 \text{ мг}/\text{м}^2$  на добу або якщо ступінь 3 негематологічної токсичності (за винятком алопеції, нудоти та блювання) залишається після зниження дози.

*Дорослі пацієнти з рецидивом або прогресуванням гліоми.*

Хворим, які раніше не проходили хіміотерапію, Темомедак призначають перорально в дозі  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  1 раз на добу протягом перших 5 днів 28-денного циклу. Для пацієнтів, які раніше проходили хіміотерапію, початкова доза становить  $150 \text{ мг}/\text{м}^2$  1 раз на добу; у другому циклі доза може бути підвищена до  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  на добу, якщо у перший день цього циклу абсолютна кількість нейтрофілів  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ , а кількість тромбоцитів  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ .

*Пацієнти дитячого віку з рецидивом або прогресуванням гліоми.*

Дітям віком від 3 років Темомедак призначають перорально у дозі 200 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на добу протягом 5 днів 28-денного циклу. Для дітей, які раніше проходили хіміотерапію, початкова доза становить 150 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на добу протягом 5 днів з підвищенням до 200 мг/м<sup>2</sup> на добу протягом наступного циклу, якщо не відзначається ознак токсичності. Дані з безпеки та ефективності застосування темозоломід у дітям віком до 3 років відсутні.

*Лабораторні показники для модифікації дозування при рецидиві або прогресуванні гліоми.*

У пацієнтів, які отримували Темомедак, могла виникнути мієлосупресія, в тому числі тривала панцитопенія, що могла призводити до апластичної анемії, яка в деяких випадках призводила до смерті. У деяких випадках застосування супутніх лікарських засобів, пов'язаних з апластичною анемією, в тому числі карбамазепіну, фенітоїну і сульфаметоксазолу/триметоприму, ускладнює оцінку. Перед початком застосування препарату мають бути такі значення лабораторних показників: абсолютна кількість нейтрофілів  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ , кількість тромбоцитів  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ . Розгорнутий загальний аналіз крові необхідно провести на 22-й день (21-й день після прийому першої дози) або у межах 48 годин після цього дня і 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 якщо кількість тромбоцитів  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  під час будь-якого циклу, доза у наступному циклі має бути нижчою на один рівень. Можливі рівні доз на добу: 100 мг/м<sup>2</sup>, 150 мг/м<sup>2</sup> та 200 мг/м<sup>2</sup>. Найнижча рекомендована доза становить 100 мг/м<sup>2</sup> на добу. Темомедак слід приймати натще, не менш ніж за 1 годину до їжі. Призначену дозу слід застосовувати, використовуючи мінімально можливу кількість капсул.

Нудота і блювання дуже часто супроводжують застосування препарату Темомедак. Антиблювотне лікування може бути проведене до або після введення препарату Темомедак. Якщо блювання спостерігається після прийому капсули, другу капсулу не варто приймати у той же день. Капсули Темомедак ковтають цілими, запиваючи 1 склянкою води; капсули не можна розкривати і не можна розжовувати. При пошкодженні капсули слід уникати контакту її вмісту зі шкірою чи слизовими оболонками. При потраплянні порошку на шкіру або слизову слід промити це місце водою. Пацієнтам слід тримати капсули в місці, недоступному для дітей, бажано у шафі з замком. Випадкове вживання може бути летальним для дитини.

*Пацієнти літнього віку (> 70 років).*

Схоже, що у пацієнтів літнього віку існує підвищений ризик нейтропенії і тромбоцитопенії в порівнянні з молодшими пацієнтами. Таким чином, слід дотримуватися особливої обережності при введенні препарату Темомедак пацієнтам літнього віку.

### ***Побічні реакції.***

Найчастіші побічні реакції: нудота, блювання, запор, анорексія, головний біль і втома. Ці побічні реакції виникали у пацієнтів, які приймали темозоломід як у складі комбінованого лікування разом з променевою терапією, так і під час подальшої монотерапії при лікуванні вперше виявленої мультиформної гліобластоми або під час монотерапії при лікуванні рецидивної або прогресуючої злоякісної гліоми.

Дуже часто повідомлялося про виникнення судом у пацієнтів під час монотерапії препаратом Темомедак при лікуванні вперше виявленої мультиформної гліобластоми, а також дуже часто спостерігалось висипання у пацієнтів, які приймали темозоломід як у складі комбінованого лікування разом з променевою терапією, так і монотерапії при лікуванні вперше виявленої мультиформної гліобластоми; часто повідомлялося про виникнення судом у пацієнтів, які приймали темозоломід при лікуванні рецидивної гліоми.

Більшість передбачуваних гематологічних побічних реакцій, про які повідомлялося часто або дуже часто, наведено у таблиці 4 та таблиці 5. Частота лабораторних проявів III-IV ступеня наведена нижче після кожної таблиці.

У таблицях 4-5 побічні реакції класифіковано відповідно до класу систем органів та частоти прояву. Частота побічних ефектів представлена нижче відповідно до таких критеріїв: *дуже поширені* ( $\geq 1/10$ ), *поширені* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *не дуже поширені* ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), *рідкісні* ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), *дуже рідкісні* ( $< 1/10,000$ ).

*Уперше виявлена мультиформна гліобластома*

У таблиці 4 наведено побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів з уперше виявленою мультиформною гліобластоною протягом комбінованої терапії та монотерапії препаратом Темомедак.

Таблиця 4.

	Частота реакції	Темомедак + радіотерапія (супровідна фаза) n = 288*	Темомедак (монотерапія) n = 224
Інфекційні прояви	поширені	інфекція, простий герпес, інфекція ран, фарингіт, кандидоз ротової порожнини	інфекція, кандидоз ротової порожнини
	не дуже поширені		простий герпес, оперізувальний лишай, грипоподібні симптоми
З боку крові та лімфатичної системи	поширені	лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія	анемія, фебрильна нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія
	не дуже поширені	анемія, фебрильна нейтропенія	лімфопенія, петехії
Ендокринні розлади	не дуже поширені	кушингоїд	кушингоїд
З боку метаболізму та харчування	дуже поширені	анорексія	анорексія
	поширені	гіперглікемія, зменшення маси тіла	зменшення маси тіла
	не дуже поширені	гіпокаліємія, підвищення рівня лужної фосфатази, збільшення маси тіла	гіперглікемія, збільшення маси тіла
З боку психіки	поширені	неспокій, емоційна лабільність, безсоння	неспокій, емоційна лабільність, безсоння, депресія
	не дуже поширені	ажитація, апатія, розлади поведінки, депресія, галюцинації	галюцинації, амнезія
З боку нервової системи	дуже поширені	головний біль	головний біль, судоми
	поширені	запаморочення, афазія, порушення рівноваги та концентрації уваги, сплутаність свідомості, втрата 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
	не дуже поширені	атаксія, когнітивні розлади, дисфазія, екстрапірамідні розлади, порушення ходи, геміпарез, гіперестезія, гіпестезія, неврологічні розлади, периферійна нейропатія, епілептичний статус	атаксія, порушення координації та ходи, геміплегія, гіперестезія, сенсорні розлади
З боку органів зору	поширені	затуманення зору	затуманення зору, диплопія, дефекти полів зору
	не дуже поширені	біль в очних яблуках, геміанопсія, розлади зору, зниження гостроти зору, дефекти полів зору	біль в очних яблуках, сухість очей, зниження гостроти зору
	поширені	погіршення слуху	погіршення слуху, дзвін у вухах

З боку органів слуху та рівноваги	не дуже поширені	біль у вухах, гіперакузія, дзвін у вухах, середній отит	втрата слуху, біль у вухах, запаморочення
З боку серцево-судинної системи	поширені	набряки, набряки ніг, геморагії	набряки ніг, геморагії, тромбоз глибоких вен
	не дуже поширені	відчуття серцебиття, гіпертензія, церебральні геморагії	набряки, периферійні набряки, емболія легеневої артерії
З боку дихальної системи	поширені	кашель, задишка	кашель, задишка
	не дуже поширені	пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа	пневмонія, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт
З боку травної системи	дуже поширені	запор, нудота, блювання	запор, нудота, блювання
	поширені	біль у животі, діарея, диспепсія, дисфагія, стоматит	діарея, диспепсія, дисфагія, стоматит, сухість у роті
	не дуже поширені		здуття живота, нетримання калу, гастроінтестинальні розлади, гастроентерит, геморой
З боку шкіри та її похідних	дуже поширені	алопеція, висип	алопеція, висип
	поширені	дерматит, сухість шкіри, еритема, свербіж	сухість шкіри, свербіж
	не дуже поширені	реакції фоточутливості, порушення пігментації, лущення шкіри	еритема, порушення пігментації, підвищення пітливості
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	поширені	артралгія, м'язова слабкість	артралгія, м'язово-скелетні болі, міалгія, м'язова слабкість
	не дуже поширені	біль у спині, м'язово-скелетні болі, міалгія, міопатія	біль у спині, міопатія
Розлади з боку сечовидільної системи	поширені	імперативні позиви, нетримання сечі	нетримання сечі
	не дуже поширені		дизурія
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	не дуже поширені	імпотенція	аменорея, біль у молочних залозах, менорагія, вагінальна геморагія, вагініт
Інші небажані явища	дуже поширені	стомлюваність	стомлюваність
	поширені	гарячка, біль, алергічні реакції, радіаційні ушкодження, набряк обличчя, спотворення смаку	гарячка, біль, алергічні реакції, радіаційні ушкодження, спотворення смаку
	не дуже поширені	астенія, гіперемія, припливи, погіршення самопочуття, озноб, зміна забарвлення язика, паросмія, спрага	астенія, погіршення самопочуття, біль, озноб, дентальні розлади, набряк обличчя, спотворення смаку
Лабораторні дослідження	поширені	підвищення АЛТ	підвищення АЛТ
	не дуже поширені	підвищення $\gamma$ -глутаміл-трансферази, підвищення печінкових ферментів, підвищення АСТ	
		мієлосупресія, нейтропенія (у 8 % пацієнтів – III та IV ступеня гематологічної токсичності), тромбоцитопенія (у 14 % пацієнтів – III та IV ступеня гематологічної токсичності)	

\* Пацієнт, який був рандомізований тільки у групі радіотерапії, отримував лікування “Темомедак + радіотерапія”.

#### Лабораторні показники

Спостерігалась мієлосупресія (нейтропенія та тромбоцитопенія), яка є проявом дозозалежної токсичності у більшості цитотоксичних засобів, включаючи темозоломід. Під час комбінованої фази лікування та монотерапії темозоломідом нейтропенія III або IV ступеня спостерігалася у 8 % пацієнтів, а тромбоцитопенія III або IV ступеня спостерігалася у 14 % пацієнтів.

#### Рецидивна або прогресуюча злоякісна гліома

Під час досліджень найчастішими побічними реакціями виявилися шлунково-кишкові розлади, зокрема нудота (43 %) та блювання (36 %). Як правило, ці явища були I або II ступеня (0-5 випадків блювання протягом 24 годин), минали самостійно або легко контролювалися шляхом стандартної протиблювотної терапії. Відсоток прояву сильної нудоти та блювання становив 4 %.

У таблиці 5 наведено побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів з рецидивною або прогресуючою злоякісною гліомою протягом терапії препаратом Темомедак під час клінічних та постмаркетингових досліджень.

Таблиця 5.

Інфекції та інвазії	рідкісні	опортуністичні інфекції, включаючи пневмонію, спричинену <i>Pneumocystis carinii</i>
З боку крові та лімфатичної системи	дуже поширені	нейтропенія або лімфопенія (ступінь III-IV), тромбоцитопенія (ступінь III-IV)
	не дуже поширені	панцитопенія, анемія (ступінь III-IV), лейкопенія
З боку обміну речовин	дуже поширені	анорексія
	поширені	зменшення маси тіла
З боку нервової системи	дуже поширені	головний біль
	поширені	сонливість, запаморочення, парестезія
З боку дихальної системи	поширені	задишка
З боку травної системи	дуже поширені	блювання, нудота, запор
	поширені	діарея, біль у животі, диспепсія
З боку шкіри та її похідних	поширені	висипання, свербіж, алопеція
	дуже рідкісні	мультиформна еритема, еритродермія, кропив'янка, екзантема
Інші	дуже поширені	стомлюваність
	поширені	гарячка, астенія, озноб, погіршення самопочуття, біль, спотворення смаку
	дуже рідкісні	алергічні реакції, включаючи анафілаксію, ангіоневротичний набряк

#### Лабораторні показники

Тромбоцитопенія та нейтропенія III або IV ступеня спостерігалися відповідно у 19 % та 17 % пацієнтів, які отримували лікування з приводу злоякісної гліоми. Це призвело до госпіталізації та/або припинення прийому темозоломїду у 8 % і 4 % пацієнтів 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 спостерігалася будь-яких ознак кумулятивної мієлосупресії. Наявність тромбоцитопенії може збільшувати ризик кровотечі, а наявність нейтропенії або лейкопенії може збільшувати ризик розвитку інфекції.

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

#### Постмаркетинговий досвід

Антинеопластичні засоби, особливо алкілувальні сполуки, асоціюються з потенційним ризиком виникнення мієлодиспластичного синдрому (МДС) та вторинного малігнізування, включаючи лейкемію. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки розвитку МДС та вторинної малігнізації, включаючи мієлоїдну лейкемію у пацієнтів, які отримували терапію препаратом Темомедак. Дуже рідко виникала тривала панцитопенія, що може призвести до апластичної анемії і в деяких випадках до смерті. Дуже рідко повідомлялося про випадки токсичного епідермального некролізу і синдрому Стівенса-Джонсона та про випадки пневмонітів, включаючи інтерстиціальні пневмоніти, а також легеневих фіброзів та дихальної недостатності з летальним наслідком. Повідомлялося про випадки гепатотоксичності, включаючи підвищення рівня ферментів, гіпербілірубінемію, холестаза та гепатит.

#### ***Передозування.***

Клінічно було оцінено дози 500, 750, 1000 та 1250 мг/м<sup>2</sup> (загальна доза за п'ятиденний цикл). Дозозалежна гематологічна токсичність розвивалася при всіх дозах, але, як і очікувалося, була більш вираженою при вищих дозах. Перевищення дози 2000 мг на добу протягом 5 днів допустив один пацієнт, що призвело до панцитопенії, пірексії, мультиорганної недостатності та смерті. Співіщалося про пацієнтів, які приймали рекомендовані дози (150-200 мг/м<sup>2</sup>) більше 5 днів (до 64 днів), у яких розвивалася супресія кісткового мозку (з інфікуванням або без), у деяких тяжких випадках – з летальним наслідком. Відомо про випадок передозування з введенням дози 10 000 мг (загальна доза для одноразового циклу тривалістю 5 днів) одному пацієнту, у якого зареєстровані панцитопенія, пірексія, поліорганна недостатність і смерть.

У разі передозування рекомендується зробити гематологічне дослідження та, якщо необхідно, провести підтримувальне лікування.

#### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

##### *Вагітність*

Темомедак не слід приймати вагітним жінкам. Якщо необхідне застосування препарату в період вагітності, пацієнтку слід поінформувати про потенційний ризик для плода. Жінкам репродуктивного віку необхідно застосовувати контрацептивні засоби під час лікування препаратом.

##### *Період годування груддю*

Невідомо, чи проникає темозоломід в грудне молоко, тому годування груддю під час лікування препаратом Темомедак слід припинити.

#### ***Діти.***

Клінічний досвід застосування препарату Темомедак дітям віком до 3 років з мультиформною гліобластомою відсутній. Є обмежений досвід лікування дітей віком від 3 років, хворих на гліому.

#### ***Особливі заходи безпеки.***

Капсули не слід відкривати. Якщо капсула пошкоджена, необхідно уникати контакту порошкоподібного вмісту капсули із шкірою або слизовою оболонкою. Якщо відбувається контакт Темомедаку із шкірою або слизовою оболонкою, це місце слід негайно і ретельно вимити водою з милом.

Пацієнтів слід попередити, що необхідно зберігати капсули в недоступному для дітей місці. Випадкове проковтування може бути смертельним для дітей.

Будь-який невикористаний продукт або матеріали необхідно знищити відповідно до місцевих вимог.

#### ***Особливості застосування.***

*Пневмонія Pneumocystis jirovecii.* Пацієнти, які отримують терапію Темомедаком у супроводі радіотерапії при 42-денному циклі (максимально 49 днів), належать до групи особливого ризику щодо розвитку пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*. Тому всі пацієнти при такому режимі лікування потребують профілактичних заходів, спрямованих проти розвитку пневмонії, яка спричиняється *Pneumocystis jirovecii*.

Існує велика ймовірність розвитку пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, при застосуванні темозоломід у протягом подовженого режиму лікування. Однак слід уважно спостерігати за всіма пацієнтами, які отримують темозоломід, особливо за пацієнтами, які отримують стероїди, щодо розвитку цієї пневмонії, незважаючи на режим терапії.

Повідомлялося про випадки дихальної недостатності з летальним наслідком у пацієнтів, які отримували темозоломід, зокрема в комбінації з дексаметазоном або іншими стероїдами.

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

**Антиеметична терапія.** Нудота та блювання дуже часто асоціюються із застосуванням Темомедаку, тому слід дотримуватися таких рекомендацій:

- пацієнтам з уперше виявленою мультиформною гліобластою антиеметична профілактика рекомендована перед початковою дозою супровідної терапії Темомедаком та наполегливо рекомендується під час монотерапії;
- пацієнтам з рецидивом або прогресуванням гліоми: антиеметична терапія може бути необхідною пацієнтам із тяжким блюванням (III або IV ступінь) у попередніх циклах лікування.

**Пацієнти з порушенням функції печінки або нирок.** Фармакокінетичні показники темозоломід порівняні з такими в осіб з нормальною функцією печінки та у пацієнтів, які мають слабе або помірне порушення функції печінки. Немає даних про призначення Темомедаку особам з тяжким порушенням функції печінки (клас III за класифікацією Чайлда) або нирок. Виходячи з фармакокінетичних властивостей темозоломід навряд чи можна припустити, що при наявності тяжкого порушення функції печінки або нирок буде потрібним зниження дози. Однак при призначенні Темомедаку таким пацієнтам слід дотримуватися обережності.

**Пацієнти літнього віку.** Пацієнти літнього віку (після 70 років) мають підвищений ризик розвитку нейтропенії та тромбоцитопенії порівняно з більш молодшими пацієнтами. Тому слід з обережністю призначати Темомедак хворим літнього віку.

**Пацієнти чоловічої статі.** Чоловікам, які одержують Темомедак, слід порадити застосовувати контрацептивні засоби протягом 6 місяців після прийому останньої дози та проконсультуватися щодо кріоконсервації сперми до початку лікування через можливе настання незворотної безплідності внаслідок лікування Темомедаком.

**Лактоза.** Цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами може бути порушена при прийомі Темомедаку у зв'язку з можливим розвитком стомлюваності і сонливості.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодії проводилося тільки у дорослих.

Сумісне застосування препарату Темомедак з ранітидином або разом з їжею не призводить до клінічно значущих змін всмоктування препарату.

Сумісний прийом дексаметазону, прохлорперазину, фенітоїну, карбамазепіну, ондансетрону, антагоністів H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну або фенобарбіталу не змінює кліренс темозоломід. Сумісний прийом вальпроєвої кислоти спричинював слабковиражене, але статистично значуще зниження кліренсу темозоломід.

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

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Темомедак (темозоломід) – це імідазотетразиновий алкілувальний засіб з протипухлинною активністю. При потрапленні в системну циркуляцію (при фізіологічних значеннях рН) він зазнає швидкого хімічного перетворення з утворенням активної сполуки – монOMETИЛТРИАЗЕНОІМІДАЗОЛКАРБОКСАМІДУ (МТІК). Вважають, що цитотоксичність МТІК головним чином зумовлена алкілуванням гуаніну в положенні O<sup>6</sup> та додатковим алкілуванням у положенні N<sup>7</sup>. Цитотоксичне пошкодження, яке розвивається потім, швидше за все, запускає механізм аберантного відновлення метилового залишку.



**Фармакокінетика.** Темозоломід швидко всмоктується після перорального прийому та виводиться з організму із сечею. Швидко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр та потрапляє у цереброспінальну рідину. Максимальні концентрації досягаються у середньому між 0,5 та 1,5 години (вже через 20 хвилин) після прийому дози препарату. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 1,8 години. Кліренс препарату у плазмі крові, об'єм розподілу та період напіввиведення не залежать від дози. Темозоломід слабо зв'язується з білками (10-20 %), у зв'язку з чим не слід очікувати взаємодії препарату з речовинами, які значною мірою зв'язуються з білками. Після перорального прийому темозоломід з міткою <sup>14</sup>C середній ступінь виведення ізотопу <sup>14</sup>C з фекаліями протягом 7 днів становив 0,8%, що свідчить про його повну всмоктуваність. Основний шлях виведення темозоломідів – нирки. Через 24 години після перорального прийому приблизно 5-10 % дози міститься у незміненому вигляді в сечі, інша частина виводиться у вигляді кислотної форми темозоломідів, 5-аміноімідазол-4-карбоксаміду (АІК) та неідентифікованих полярних метаболітів.

Аналіз фармакокінетики темозоломідів показав, що кліренс темозоломідів у плазмі крові не залежить від віку, функції нирок або вживання тютюну. В окремому фармакокінетичному дослідженні було виявлено, що фармакокінетичний профіль препарату у плазмі пацієнтів, які мають слабку чи помірне порушення функції печінки, був аналогічний до такого у людей з нормальною функцією печінки.

У дітей показник концентрації у плазмі крові (AUC) вищий, ніж у дорослих. Однак максимальна переносима доза (МПД) у дітей та дорослих є однаковою і становить 1000 мг/м<sup>2</sup> за цикл лікування.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** тверді желатинові капсули. Капсули містять порошок від білого до світло-жовтувато-коричневого/світло-рожевого кольору. На непрозорій кришечці капсул нанесено дві смужки, на непрозорому корпусі – написи "Т 5 mg", "Т 20 mg", "Т 100 mg", "Т 140 mg", "Т 180 mg", "Т 250 mg". Колір смужок і написів та розмір капсули відповідає дозуванню: для 5 мг – зелений; для 20 мг – помаранчевий; для 100 мг – рожевий; для 140 мг – блакитний; для 180 мг – червоний; для 250 мг – чорний.

**Термін придатності.** 3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальному щільно закритому флаконі для захисту від вологи.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

*Капсули по 5 мг, 20 мг, 100 мг:* по 5 або 20 капсул у флаконі з темного скла з кришкою, що нагвинчується; по 1 флакону в пачці.

*Капсули по 140 мг, 180 мг, 250 мг:* по 5 капсул у флаконі з темного скла з кришкою, що нагвинчується; по 1 флакону в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціалпрепарате мбХ, Німеччина/  
Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate m.b.H., Germany.

### **Місцезнаходження.**

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Німеччина/Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany

*Юридична адреса:* Феландштрассе, 3, D-20354 Гамбург, Німеччина/Fehlandtstrasse, 3, D-20354, Hamburg, Germany.