ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТЕМОМЕДАК

(TEMOMEDAC)

Склад:

діюча речовина: темозоломід;

1 капсула містить 5 мг, 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;

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.

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.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Алкілуючі сполуки. Код АТХ L01A X03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Темозоломід – це триазен, який при фізіологічних значеннях pH піддається швидкому хімічному перетворенню на активний монометил триазеноімідазол карбоксамід (МТІК). Вважається, що цитотоксичність МТІК зумовлена, в першу чергу, алкілуванням гуаніну в положенні О6 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 pH переважно до активних видів - 3 метил-(триазен-1-іл)імидазол-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 алкілуючим видом. Вважається, що цитотоксичність МТІК зумовлена, в першу чергу, алкілуванням ДНК, головним чином у положенні O^6 і N^7 гуаніну. Відносно AUC темозоломіду, експозиція МТІК та АІК складає приблизно 2,4 % і 23 % відповідно. *In vivo* показник $T_{1/2}$ МТІК був подібний до показника темозоломіду – 1,8 години.

<u>Абсорбція.</u> 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 ^{14}C-міченого темозоломіду середнє виведення ^{14}C з калом упродовж 7 днів після прийому дози складало 0,8 %, що свідчить про повне всмоктування.

<u>Розподіл.</u> Темозоломід демонструє слабке 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, складала приблизно 30 % експозиції у плазмі крові, що відповідає даним, отриманим у дослідженнях на тваринах.

<u>Виведення.</u> Період напіввиведення ($t_{1/2}$) темозоломіду з плазми становить приблизно 1,8 години. Основний шлях виведення ^{14}C – 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 препарату у плазмі, об'єм розподілу та період напіввиведення не залежать від дози.

<u>Окремі групи пацієнтів</u>. Аналіз фармакокінетики темозоломіду показав, що кліренс темозоломіду 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, 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.

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, бажано у закритій шафі. Випадкове проковтування може бути смертельним для дітей.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодій проводилися лише за участю дорослих пацієнтів.

Застосування препарату Темомедак із ранітидином не призводило до зміни ступеня абсорбції темозоломіду або зміни експозиції його активного метаболіту – монометил триазеноімідазол карбоксаміду (МТІК).

Застосування препарату Темомедак під час їжі призводило до зниження Cmax на 33 % і зниження показника площі під кривою (AUC) на 9 %. Оскільки не можна виключати, що зміна показника Cmax є клінічно значимою, не слід приймати препарат Темомедак під час їжі.

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

Дослідження з визначення впливу темозоломіду 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 малоймовірний.

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

Особливості застосування.

Опортуністичні інфекції, та реактивація інфекцій. Опортуністичні інфекції (включаючи пневмонію, спричинену Pneumocystis jirovecii) та реактивація інфекцій (таких як цитомегаловірус та гепатит В).

Пневмонія, спричинена Pneumocystis jirovecii. Пацієнти, які отримували лікування препаратом Темомедак у комбінації з променевою терапією за подовженою 42-денною схемою лікування, мали особливий ризик розвитку пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii.* Тому слід проводити профілактику пневмонії, викликаної *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, викликаної *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.

Гепатит В. Гепатит у зв’язку з реактивацією вірусу гепатиту В (HBV), в деяких випадках повідомляли про летальні наслідки. Необхідна консультація з експертом в галузі хвороб печінки перед початком лікування у пацієнтів із позитивним серологічним тестом на гепатит В (у тому числі з активним захворюванням). Під час лікування за пацієнтами слід спостерігати відповідним чином.

Герпетичний менінгоенцефаліт.

Герпетичний менінгоенцефаліт (включаючи летальні випадки) зафіксовано у пацієнтів, які застосовували Темомедак у комбінації з променевою терапією, включаючи випадки одночасного використання стероїдів.

Гепатотоксичність.

Повідомляли про ураження печінки, включаючи летальну печінкову недостатність, у пацієнтів, які отримували лікування тимозоломідом. Перед початком лікування необхідно провести базові тести з оцінки функції печінки. При патології лікар повинен оцінити співвідношення користь/ризик лікування перед початком застосування темозоломіду, 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 із 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 повідомляли також про випадки мієлодиспластичного синдрому та вторинних злоякісних пухлин, включаючи мієлоїдну лейкемію.

Антиеметична терапія.

Нудота та блювання дуже часто асоціюються із застосуванням Антиеметичну терапію можна проводити перед або після застосування препарату.

Пацієнтам з уперше виявленою мультиформною гліобластомою:

антиеметична профілактика рекомендована перед початковою дозою супровідної терапії Темомедаком та наполегливо рекомендується під час монотерапії.

Пацієнтам із рецидивом або прогресуванням гліоми:

антиеметична терапія може бути необхідною пацієнтам із тяжким блюванням (III або IVступінь) у попередніх циклах лікування.

Лабораторні показники.

У пацієнтів, які отримували препарат Темомедак, 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 Темомедак такі лабораторні показники повинні відповідати вимогам: абсолютна кількість нейтрофілів ^{3} 1,5 ´ 10^9/л, кількість тромбоцитів ^{3} 100 ´ 10^9/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 ´ 10^9/л, а кількість тромбоцитів не перевищить 100 ´ 10^9/л. Якщо абсолютна кількість нейтрофілів < 1,0 ´ 10^9/л або кількість тромбоцитів < 50 ´ 10^9/л під час будь-якого циклу, доза у наступному циклі повинна бути нижча на один рівень. Можливі рівні доз на добу: 100 мг/м^2, 150 мг/м^2 та 200 мг/м^2. Найнижча рекомендована доза становить 100 мг/м^2 на добу.

Пацієнти літнього віку.

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

Пацієнти чоловічої статі.

Темомедак може чинити генотоксичну дію. Чоловіки, які отримують лікування темозоломідом, не повинні планувати зачаття дитини під час лікування та протягом 6 місяців після застосування останньої дози препарату. Перед початком лікування слід проконсультуватися відносно кріоконсервації сперми, оскільки існує вірогідність розвитку необоротного безпліддя на фоні лікування препаратом Темомедак.

Лактоза.

Цей лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати його.

Лікарський засіб Темомедак містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Допоміжна речовина жовтий захід FCF (E 110), що входить до складу оболонки капсули, може викликати алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Немає даних про застосування препарату вагітним жінкам. При проведенні досліджень на тваринах, які отримували дозу 150 мг/м^2, були отримані дані щодо тератогенного впливу та(чи) токсичності щодо плода. Тому Темомедак 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 препаратом Темомедак.

Період годування груддю. Невідомо, чи проникає Темомедак у грудне молоко тому під час лікування годування груддю слід припинити.

Фертильність чоловіків. Темомедак може виявляти генотоксичну дію. Тому чоловікам, які отримують терапію цим препаратом, слід рекомендувати не планувати зачаття дитини до 6 місяців після прийому останньої дози та звертатися за порадою щодо кріоконсервації сперми перед початком лікування через можливість необоротного безпліддя внаслідок терапії препаратом Темомедак.

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

Здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами може бути незначним чином порушена при прийомі препарату Темомедак у зв’язку з можливістю розвитку втоми та сонливості.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Темомедак повинен призначати лише лікар із досвідом проведення онкологічної терапії пухлин мозку. Темомедак, 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. Одночасно можна проводити антиеметичну терапію.

Дорослі пацієнти із вперше виявленою мультиформною гліобластомою.

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

Фаза лікування препаратом Темомедак у супроводі радіотерапії.

Темомедак застосовують внутрішньо у дозі 75 мг/м^2 щодня протягом 42 днів у супроводі радіотерапії (60 Гр за 30 фракцій). 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 із 42 днів супровідної терапії до 49 днів при наявності всіх нижчезазначених умов:

– абсолютна кількість нейтрофілів ^{3} 1,5 ´ 10^9/л;

– кількість тромбоцитів ^{3}100 ´ 10^9/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 препарату Темомедак слід перервати або припинити зовсім протягом супровідної фази, враховуючи критерії гематологічної та негематологічної токсичності (див. таблицю 1).

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

Таблиця 1

Токсичність	Переривання* застосування	Припинення застосування
Абсолютна кількість нейтрофілів	^{3} 0,5 та < 1,5 ´ 10^9/л	< 0,5 ´ 10^9/л
Кількість тромбоцитів	^{3} 10 та < 100 ´ 10^9/л	< 10 ´ 10^9/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 ^{3} 1,5 ´ 10^9/л, кількості тромбоцитів ^{3} 100 ´ 10^9/л; КЗТ: негематологічна токсичність ≤ 1 ступеня (за винятком алопеції, нудоти та блювання).

Монотерапія.

Через 4 тижні після завершення фази лікування «Темомедак радіотерапія», Темомедак призначають для 6 додаткових циклів терапії. Доза під час Циклу 1 (монотерапія) становить 150 мг/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 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 ³ 1,5 ´ 10^9/л, кількість тромбоцитів ³ 100 ´ 10^9/л. Якщо підвищення дози не відбулося у Циклі 2, у наступних циклах дозу також не підвищують. Доза 200 мг/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 монотерапії 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). Зниження дози або припинення застосування препарату Темомедак слід проводити згідно з таблицею 3.

Дозування препарату Темомедак для монотерапії

Таблиця 2

Рівень дози	Доза (мг/м^2/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[a]	Припинення застосування
Абсолютна кількість нейтрофілів	< 1,0 ´ 10^9/л	b
Кількість тромбоцитів	< 50 ´ 10^9/л	b
КЗТ: негематологічна токсичність (за винятком алопеції, нудоти та блювання)	КЗТ, ступінь 3	КЗТ, ступінь 4[b]

[a] – дозування препарату Темомедак зазначене у таблиці 2;

[b] – Темомедак 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, Темомедак 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 із порушеннями функції печінки або нирок

Фармакокінетика темозоломіду зіставна у пацієнтів з нормальною функцією печінки і пацієнтів із порушенням функції печінки легкого і помірного ступеня. Немає даних щодо застосування темозоломіду пацієнтам з тяжкою формою порушення функції печінки (клас С за Чайлд-П'ю) або з порушеннями функції нирок. Виходячи з фармакокінетичних властивостей темозоломіду, малоймовірно, що буде необхідним зниження дози для пацієнтів з тяжкою формою порушеннями 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 (віком від 70 років) входять до категорії підвищеного ризику розвитку нейтропенії та тромбоцитопенії.

Діти.

Темомедак 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.

Клінічно були оцінені дози 500, 750, 1000 та 1250 мг/м^2 (загальна доза за п'ятиденний цикл). Дозозалежна гематологічна токсичність розвивалася при всіх застосованих дозах, але, як і очікувалося, була більш вираженою при застосованих 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 летального наслідку. Повідомляли про пацієнтів, які застосовували рекомендовані дози (150-200 мг/м^2) більше 5 днів (до 64 днів) із розвитком супресії кісткового мозку (з інфікуванням або без), у деяких випадках тяжких та тривалих, з летальним наслідком.

При передозуванні рекомендується зробити гематологічне дослідження та провести у разі необхідності підтримуюче лікування.

Побічні реакції.

Клінічні дослідження

У пацієнтів які приймали темозоломід при клінічних дослідження, найчастіше виникали такі побічні реакції: нудота, блювання, закреп, анорексія, головний біль, втома, судоми, та висипання. Більшість передбачуваних гематологічних побічних реакцій, про які повідомляли часто або дуже часто, наведено у таблицях 4−5. Частота лабораторних проявів III-IV ступеня наведена нижче після таблиці 4.

Для пацієнтів з рецидивуючою або прогресуючою злоякісною гліомою, зокрема нудота (43 %) та блювання (36 %). зазвичай ці явища були I або II ступеня (0-5 випадків блювання протягом 24 годин), минали самостійно або легко контролювалися шляхом стандартної антиеметичної терапії. Частота тяжкої форми нудоти і блювання становила 4 %

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Перераховані побічні реакції, які спостерігались у клінічних дослідженнях та повідомлялись у період постмаркетингового застосування темозоломід у таблиці 4.

Побічні реакції класифіковано відповідно до класу систем органів та частоти прояву. Частота побічних ефектів представлена нижче відповідно до таких критеріїв: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто(≥ 1/1,000, <1 /100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не може бути визначена на основі наявних даних).

Таблиця 4. Побічні реакції у пацієнтів, які використовували темозоломід		
Інфекційні прояви	часто	інфекція, простий герпес, фарингіт[a], кандидоз ротової порожнини
	нечасто	опортуністична інфекція (включаючи пневмонію, спричинену *Pneumocystis carinii*), сепсис[†], менінгоенцефаліт герпетичний[†], ЦМВ-інфекція, ЦМВ реактивація, вірус гепатиту В[†], простий герпес, інфекція реактивація, ранова інфекція, гастроентерит[b]
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення	нечасто	мієлодиспластичний синдром (MDS), вторинний, злоякісні пухлини, включаючи мієлоїдний лейкоз
З боку крові та лімфатичної системи	часто	фебрильна нейтропенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфопенія, анемія
	нечасто	тривала панцитопенія, апластична анемія[†], панцитопенція, петехії
З боку імунної системи	часто	алергічні реакції
	нечасто	анафілактичні реакції
Ендокринні розлади	часто	кушингоїд[c]
	нечасто	нецукровий діабет
З боку метаболізму та харчування	дуже часто	анорексія
	часто	гіперглікемія
	нечасто	гіпокаліємія, підвищення рівня лужної фосфатази

З боку психіки	часто	тревожність, амнезія, депресія, неспокій, сплутаність свідомості, безсоння
	нечасто	розлади поведінки, емоційна лабільність, галюцинації апатія,
З боку нервової системи	дуже часто	судоми, геміпарез, афазія/дисфазія, головний біль
	часто	атаксія, порушення рівноваги, когнітивні порушення, погіршення концентрації уваги, зниження рівня свідомості, тремор, гіпестезія, погіршення пам’яті, неврологічні розлади, нейропатія[d], парестезія, сонливість, порушення мовлення, дисгевзія.
	нечасто	епілептичний статус, геміплегія екстрапірамідні розлади, паросмія, порушення ходи, гіперестезія, сенсорні розлади порушення координації
З боку органів зору	часто	геміанопія, затуманення зору, порушення зору[e], дефект поля зору, біль в очах, диплопія
	нечасто	зниження гостроти зору, сухість очей
З боку органів слуху та рівноваги	часто	глухота[f], вертиго, дзвін у вухах, біль у вухах[e]
	нечасто	погіршення слуху, середній отит, гіперакузія
З боку серця	нечасто	пальпітація
З боку серцево-судинної системи	часто	крововилив, легенева емболія, тромбоз глибоких вен, гіпертензія
	нечасто	крововилив у мозок, приливи
З боку дихальної системи	часто	пневмонія, задишка, кашель, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів
	нечасто	респіраторна недостатність[†], інтерстиціальний пневмоніт, фіброз легень, закладеність носа
З боку травної системи	дуже часто	діарея, закреп, нудота, блювання
	часто	стоматит, біль у животі[n], диспепсія, дисфагія
	нечасто	здуття живота, нетримання калу, гастроінтестинальні розлади, геморой, сухість ротової порожнини
З боку гепатобіліарної системи	нечасто	печінкова недостатність[†], гіпербілірубінемія, холестаз, гепатит, ураження печінки
З боку шкіри та її похідних	дуже часто	висипання, алопеція
	часто	сухість шкіри, еритема, свербіж
	нечасто	токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, еритродермія, лущення шкіри, реакція світлочутливості, кропив’янка, екзантема, дерматит, підвищене потовиділення, аномальна пігментація
	Частота невідома	реакція на препарат з еозинофілією та системними симптомами (DRESS синдром)
З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини	часто	міопатія, м’язова слабкість, артралгія, скелетний біль, міальгія
З боку сечовидільної системи	часто	часте сечовипускання, нетримання сечі
	нечасто	дизурія

З боку репродуктивної системи та молочних залоз	нечасто	вагінальна кровотеча, менорагія, аменорея, вагініт, біль у молочних залозах, імпотенція
Порушення загального стану та пов’язані зі способом застосування препарату	дуже часто	стомлюваність
	часто	гарячка, погіршення самопочуття, астенія, тревога, біль, набряк, переферичний набряк [i]
	нечасто	погіршення самопочуття, тремтіння, набряк обличчя, зміна забарвлення язика, спрага, дентальні розлади
Лабораторні дослідження	часто	підвищення рівня ферментів[j], збільшення маси тіла, зменшення маси тіла
	нечасто	підвищення рівня гамма-ГТ
Травми, отруєння та процедурні ускладнення	часто	травми променевої терапії[k]

[a] Включає фарингіт, носоглотковий фарингіт, фарингіт стрептококовий

[b] Включає гастроентерит, вірусний гастроентерит

[c] Включає кушингоїд, синдром Кушинга

[d] Включає нейропатію, периферичну нейропатію, полінейропатію, периферичну сенсорну нейропатію, периферична рухова нейропатія

[e] Включає порушення зору, розлад очей

[f] Включає глухоту, глухоту двосторонню, глухоту нейросенсорну, глухоту односторонню

[g] Включає біль у вусі, дискомфорт у вухах

[h] Включає біль у животі, біль внизу живота, біль внизу живота, дискомфорт у животі

[i] Включає периферичний набряк, периферичний набряк

[j] Включає підвищення функції печінки, підвищення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферазипідвищений, печінкові ферменти збільшені

[k] Включає променеву травму, променеву травму шкіри

[†] Включаючи випадки зі смертельним наслідком

Уперше виявлена мультиформна гліобластома

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 у 14 % пацієнтів.

Рецидивуюча або прогресуюча злоякісна гліома

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 темозоломіду у 8 і 4 % пацієнтів відповідно. Мієлосупресія була прогнозованою (зазвичай, у перші кілька циклів, з найнижчим рівнем між 21 і 28 днем) і стан швидко поліпшувався, зазвичай протягом 1-2 тижнів. Не спостерігалося 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.

Діти.

Вивчалося пероральне застосування темозоломіду дітям (віком 3–18 років) з рецидивуючою гліомою стовбуру 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.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Звітування про очікувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу дуже важливе. Це дозволяє продовжувати моніторинг балансу користі/ризику лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які передбачувані побічні реакції через державні системи звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30°C 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 Шпеціальпрепарате мбХ, Німеччина/Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate m.b.H., Germany.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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