

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ТЕМОДАЛ
TEMODAL

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: temozolomide; 3,4-дигідро-3-метил-4-оксоімідазо[5,1- α]-ас-тетразин-8-карбоксамід;

основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули, які мають кришечку та білого кольору непрозорий корпус. Капсули містять порошок від білого до світло-рожевого, світлого бежево-коричнюватого кольору. На капсулах чорними чорнилами нанесені надписи: *на кришечці* – Temodal; *на корпусі* – дві паралельні смужки, відповідно

5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, або 250 mg та SPЛого. Колір кришечок капсул відповідає дозуванню: для 5 мг – зелений, для 20 мг – жовтий, для 100 мг – рожевий, для 140 мг – синій, для 180 мг – оранжевий, для 250 мг – білий;

склад: 1 капсула містить 5 мг, 20 мг, 100 мг, 140 мг, 180 мг або 250 мг темозоломідру;

допоміжні речовини: лактоза безводна, кремнію діоксид колоїдний, натрію крохмальгліколят, кислота винна, кислота стеаринова;

склад капсули для 5 мг: желатин, титану діоксид, натрію лаурилсульфат, заліза оксид жовтий, FD&C блакитний № 2;

склад капсули для 20 мг: желатин, титану діоксид, натрію лаурилсульфат, заліза оксид жовтий;

склад капсули для 100 мг: желатин, титану діоксид, натрію лаурилсульфат, заліза оксид червоний;

склад капсули для 140 мг: желатин, титану діоксид, натрію лаурилсульфат, індигокармін;

склад капсули для 180 мг: желатин, титану діоксид, натрію лаурилсульфат, заліза оксид жовтий, заліза оксид червоний;

склад капсули для 250 мг: желатин, титану діоксид, натрію лаурилсульфат.

склад чорнил для нанесення надписів на капсули: шелак, етанол безводний, ізопропанол, n-бутанол, пропіленгліколь, вода очищена, амонію гідроксид, калію гідроксид, заліза оксид чорний.

Форма випуску. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби; алкілюючі сполуки. Код АТС L01A X03.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Темодал (темозоломід) – це імідазотетразиновий алкілюючий засіб з протипухлинною активністю. При потраплянні 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 алкілюванням гуаніну в положенні O⁶ та додатковим алкілюванням у положенні N⁷. Цитотоксичне пошкодження, яке розвивається потім, швидше за все, включає (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 в цереброспінальну рідину. Максимальні концентрації досягались 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 в плазмі, 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 сильно зв'язуються з білками. Після перорального прийому темозоломідру з міткою ¹⁴C середній ступінь виведення ізотопу ¹⁴C з фекаліями протягом 7 днів становив 0,8%, що свідчить про його повну всмоктуваність. Основний шлях виведення темозоломідру – через нирки. Через 24 години після перорального прийому приблизно 5–10% дози міститься в незміненому вигляді в сечі; інша частина виводиться у вигляді кислотної форми темозоломідру, 5-

аміноімідазол-4-карбоксаміду (АІК) та неідентифікованих полярних метаболітів.

Аналіз фармакокінетики темозоломіду показав, що кліренс темозоломіду в плазмі не залежить від віку, функції нирок або вживання тютюну. В окремому фармакокінетичному дослідженні було виявлено, що фармакокінетичний профіль препарату в плазмі пацієнтів, які мають слабе чи помірне порушення функції печінки, був аналогічний такому в людей з нормальною функцією печінки.

У дітей показник концентрації у плазмі (AUC) вищий, ніж у дорослих. Однак максимальна переносима доза (МПД) у дітей та дорослих є однаковою і становить 1000 мг/м² за цикл лікування.

Показання для застосування. Лікування:

- вперше виявленої мультиформної гліобластоми в супроводі радіотерапії та потім як ад'ювантне лікування;
- злоякісної гліоми у формі мультиформної гліобластоми або анапластичної астроцити за наявності рецидиву або прогресування захворювання після стандартної терапії.

Крім того, як терапевтичний засіб першої лінії при лікуванні хворих з поширеною метастазуючою злоякісною меланою.

Спосіб застосування та дози. Терапію повинен проводити лікар, що має досвід лікування даних злоякісних захворювань.

Дорослі пацієнти з вперше виявленою мультиформною гліобластомою.

Фаза лікування Темодалом у супроводі радіотерапії.

Темодал застосовують внутрішньо в дозі 75 мг/м² 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; однак переривання в дозуванні можливо залежно від переносимості терапії пацієнтом. В такій дозі застосування Темодалу може бути продовжене з 42 днів супровідної терапії до 49 днів за наявності всіх нижчеперелічених умов:

- абсолютна кількість нейтрофілів ³ 1,5 10⁹/л;
- кількість тромбоцитів ³ 100 10⁹/л;
- критерії загальної токсичності (КЗТ) негематологічна токсичність ≤ 1-го ступеня (за винятком алопеції, нудоти та блювання).

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

Таблиця № 1. Переривання або припинення застосування Темодалу під час супровідної терапії (Темодал + радіотерапія)

Токсичність	Переривання ^а застосування Темодалу	Припинення застосування Темодалу
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

^а – застосування Темодалу поновлюється за наявності всіх нижчеперелічених станів: абсолютної кількості нейтрофілів ³ 1,5 10⁹/л; кількості тромбоцитів ³ 100 10⁹/л; КЗТ негематологічна токсичність ≤ 1-го ступеня (за винятком алопеції, нудоти та блювання).

Ад'ювантна фаза.

Через 4 тижні після завершення фази лікування Темодал + радіотерапія, Темодал призначається для 6 додаткових циклів ад'ювантної терапії. Доза під час Циклу 1 (ад'ювантний цикл) становить 150 мг/м² один раз на добу протягом п'яти днів 28-денного циклу (5 днів – прийом Темодалу, 23 дні – без прийому Темодалу). Доза Темодалу для Циклу 2 підвищується до 200 мг/м²/добу, якщо КЗТ

негематологічна токсичність під час Циклу 1 становила ≤ 2 -го ступеня (за винятком алопеції, нудоти та блювання), абсолютна кількість нейтрофілів $\leq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, кількість тромбоцитів $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$. Якщо підвищення дози не відбулося в Циклі 2, у наступних циклах дозу також не підвищують. Доза $200 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{добу}$ протягом перших 5 днів кожного наступного циклу залишається, за винятком випадку розвитку токсичності. У кожному циклі прийом Темодалу здійснюють протягом 5 днів поспіль з наступною 23-денною перервою. Зниження дози або припинення застосування Темодалу 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).

Таблиця № 2. Рівні доз Темодалу для ад'ювантної терапії

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 за відсутності токсичності

Таблиця № 3. Зниження дози або припинення застосування Темодалу під час ад'ювантної терапії

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

a – рівні дози Темодалу зазначені в таблиці 2;

b – Темодал припиняють застосовувати, якщо потребується зниження дози до

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

Дорослі пацієнти з рецидивом або прогресуванням гліоми або злоякісної меланоми. Хворим, яким раніше не проводилася хіміотерапія, Темодал призначають перорально в дозі $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ один раз на добу протягом п'яти днів 28-денного циклу. Для пацієнтів, які раніше лікувалися хіміотерапією, початкова доза становить $150 \text{ мг}/\text{м}^2$ один 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 $\leq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, а кількість тромбоцитів $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Пацієнти дитячого віку з рецидивом або прогресуванням гліоми. Дітям віком від 3 років Темодал призначають перорально в дозі $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ один раз на добу протягом п'яти днів 28-денного циклу. Для дітей, які раніше лікувалися хіміотерапією, початкова доза становить $150 \text{ мг}/\text{м}^2$ один раз на добу протягом п'яти днів з підвищенням до $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ на добу протягом наступного циклу, якщо не відмічається ознак токсичності.

Лабораторні показники для модифікації дозування при рецидиві або прогресуванні гліоми або злоякісної меланоми. Перед початком застосування препарату повинні бути такі значення лабораторних показників: абсолютна кількість нейтрофілів $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, кількість тромбоцитів $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$. Розгорнутий загальний аналіз крові повинен бути зроблений на 22-й день (21-й день після прийому першої дози) або у межах 48 годин після цього дня та далі кожного тижня доти, доки абсолютна кількість нейтрофілів не стане більше $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, а кількість тромбоцитів не перевищить $100 \cdot 10^9/\text{л}$. Якщо абсолютна кількість нейтрофілів $< 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ або якщо кількість тромбоцитів $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$ під час будь-якого циклу, доза у наступному циклі повинна 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.

Тривалість лікування становить максимально 2 роки. При появі ознак прогресування захворювання

лікування Темодалом слід припинити.

Темодал слід приймати натще, не менш ніж за годину до вживання їжі. Призначена доза повинна бути застосована, використовуючи мінімально можливу кількість капсул. Капсули Темодалу ковтають цілими, запиваючи склянкою води; капсули не слід розкривати чи 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. Капсули слід зберігати в оригінальному флаконі, у сухому місці.

Побічна дія. В таблиці 4 наведені небажані явища (причинний зв'язок не визначався протягом клінічного дослідження), які виникли під час терапії пацієнтів з *вперше виявленою мультиформною гліобластомою* протягом супровідної та ад'ювантної фази лікування та які потребували негайного лікування. Розподіл за частотою реакції був зроблений відповідно до такої градації: дуже часта >10%, часта >1% <10%, нечаста >0,1% <1%.

Таблиця № 4.

	Частота реакції	Темодал + радіотерапія (супровідна фаза)	Темодал (ад'ювантна фаза)
Інфекційні прояви	часта		кандидоз ротової порожнини
	нечаста	кандидоз ротової порожнини, herpes simplex, фарингіт, інфікування ран	herpes simplex, herpes zoster, грипоподібні симптоми
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	часта	лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія	анемія, фебрильна нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія
	нечаста	анемія, фебрильна нейтропенія	лімфопенія, петехії
Ендокринні розлади	часта		
	нечаста	кушингоїд	кушингоїд
Розлади метаболізму та харчування	дуже часта	анорексія	анорексія
	часта	гіперглікемія, зменшення маси тіла	зменшення маси тіла
	нечаста	гіпокаліємія, підвищення лужної фосфатази, збільшення маси тіла	гіперглікемія, збільшення маси тіла
Психічні розлади	часта	непокій, емоційна лабільність, безсоння	непокій, емоційна лабільність, безсоння, депресія
	нечаста	ажитація, апатія, розлади поведінки, депресія, галюцинації	галюцинації, амнезія

Розлади нервової системи	дуже часта	головний біль	головний біль, судоми
	часта	запаморочення, афазія, порушення рівноваги та концентрації уваги, сплутаність свідомості, втрата свідомості, судоми, порушення пам'яті, нейропатія, парестезія, сонливість, порушення мови, тремор	запаморочення, афазія, порушення рівноваги та концентрації, сплутаність свідомості, дисфазія, геміпарез, порушення пам'яті, неврологічні розлади, нейропатія, периферійна нейропатія, парестезія, сонливість, порушення мови, тремор
	нечаста	атаксія, когнітивні розлади, дисфазія, екстрапірамідні розлади, порушення ходи, геміпарез, гіперестезія, гіпоестезія, неврологічні розлади, периферійна нейропатія, епілептичний статус	атаксія, порушення координації та ходи, геміплегія, гіперестезія, сенсорні розлади
Розлади з боку органу зору	часта	затуманення зору	затуманення зору, диплопія, дефекти полів зору
	нечаста	біль в очних яблуках, геміанопсія, розлади зору, зниження гостроти зору, дефекти полів зору	біль в очних яблуках, сухість очей, зниження гостроти зору
Розлади з боку органу слуху та лабіринтні порушення	часта	погіршення слуху	погіршення слуху, дзвін у вухах
	нечаста	вушний біль, гіперакузія, дзвін у вухах, середній отит	втрата слуху, вушний біль, запаморочення
Серцево-судинні розлади	часта	набряки, набряки ніг, геморагії	набряки ніг, геморагії, тромбоз глибоких вен
	нечаста	відчуття серцебиття, гіпертензія, церебральні геморагії	набряки, периферійні набряки, емболія легеневої артерії
Респіраторні розлади	часта	кашель, задишка	кашель, задишка
	нечаста	пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа	пневмонія, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт
Шлунково-кишкові розлади	дуже часта	запор, нудота, блювання	запор, нудота, блювання
	часта	біль у животі, діарея, диспепсія, дисфагія, стоматит	діарея, диспепсія, дисфагія, стоматит, сухість у роті
	нечаста		здуття живота, нетримання калу, гастроінтестинальні розлади, гастроентерит, геморой
Дерматологічні розлади	дуже часта	алопеція, висип	алопеція, висип
	часта	дерматит, сухість шкіри, еритема, свербіж	сухість шкіри, свербіж
	нечаста	реакції фоточутливості, порушення пігментації, лущення шкіри	еритема, порушення пігментації, підвищення пітливості

Розлади скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	часта	артралгія, м'язова слабкість	артралгія, м'язово-скелетні болі, міалгія, м'язова слабкість
	нечаста	біль у спині, м'язово-скелетні болі, міалгія, міопатія	біль у спині, міопатія
Розлади сечовидільної системи	часта	імперативні позиви, нетримання сечі	нетримання сечі
	нечаста		дизурія
Розлади репродуктивної системи та з боку молочних залоз	нечаста	імпотенція	аменорея, біль у молочних залозах, менорагія, вагінальна геморагія, вагініт
Інші небажані явища	дуже часта	стомлюваність	стомлюваність
	часта	гарячка, біль, алергічні реакції, радіаційні ушкодження, набряк обличчя, спотворення смаку	гарячка, біль, алергічні реакції, радіаційні ушкодження, спотворення смаку
	нечаста	гіперемія, припливи, астенія, погіршення самопочуття, озноб, зміна забарвлення язика, паросмія, спрага	астенія, погіршення самопочуття, біль, озноб, дентальні розлади, набряк обличчя, спотворення смаку
Лабораторні дослідження	часта	підвищення АЛТ	підвищення АЛТ
	нечаста	підвищення γ -глутаміл-трансферази, підвищення печінкових ферментів, підвищення АСТ	
	Мієлосупресія, нейтропенія (у 8% пацієнтів – 3-го та 4-го ступеня гематологічної токсичності), тромбоцитопенія (у 14% пацієнтів - 3-го та 4-го ступеня гематологічної токсичності)		

Побічні ефекти, які можуть спостерігатись у пацієнтів з рецидивом або прогресуванням гліоми або злоякісної меланоми.

Найбільш частими небажаними явищами є шлунково-кишкові розлади, зокрема нудота (43%) та блювання (36%). Ці явища звичайно були 1-го або 2-го ступеня, минали самостійно або легко контролювались шляхом стандартного застосування антиеметиків. Частота випадків сильної нудоти та блювання становила 4%.

Інші небажані явища, які часто виникали, були втомлюваність (22), закрепи (17), головний біль (14). Повідомлялось також про анорексію (11), діарею (8), висип, пропасницю та сонливість (6 у кожному випадку). Рідше (від 2 до 5 випадків) виникали (у порядку зменшення) астенія, біль (включаючи біль у животі), запаморочення, зменшення маси тіла, нездужання, задишка, алопеція, озноб, свербіж, диспепсія, спотворення смаку, парестезія.

При лікуванні пацієнтів з гліомою та метастазуючою меланою були відмічені випадки тромбоцитопенії та нейтропенії 3-го або 4-го ступеня у 19 та 17 , відповідно, при першому захворюванні й у 20 і 22 , відповідно, – при другому захворюванні. При розвитку цих небажаних явищ доводилось госпіталізувати хворих та (або) відмінити Темодал у 8 та 4 випадків, відповідно, хворим з гліомою та у 3 та 1,3 – хворим з меланою. Пригнічення кісткового мозку було передбаченим (це явище мало місце звичайно протягом перших декількох циклів лікування, причому максимальну гостроту спостерігали між 21-м та 28-м днем); відновлення проходило швидко (як правило, протягом 1-2 тижнів). Не спостерігалось ознак кумулятивного пригнічення кісткового мозку. Також повідомлялось про панцитопенію, лейкопенію та анемію. Часто розвивалася лімфопенія.

У дослідженнях при першому циклі лікування спостерігалася децю вища частота розвитку 4-го ступеня нейтропенії та тромбоцитопенії у жінок, чим у чоловіків.

Рідко повідомлялось про розвиток опортуністичних інфекцій, включаючи пневмоцистну пневмонію, спричинену *Pneumocystis carinii*. Дуже рідко спостерігались мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, алергічні реакції, у тому числі анафілаксія. При застосуванні Темодалу дуже рідко повідомлялось про розвиток мієлодиспластичного синдрому (МДС) та вторинного малігнізування, включаючи мієлоїдну лейкемію. Дуже рідко виникала затяжна панцитопенія, яка може спричинити апластичну анемію.

Протипоказання. Темодал протипоказаний особам, які мають підвищену чутливість до компонентів препарату або дакарбазину (ДТК); пацієнтам, які мають ознаки вираженої мієлосупресії; вагітним і жінкам, які годують груддю.

Передозування. Клінічно на пацієнтах 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. Перевищення дози 2000 мг/добу протягом 5 днів допустив один пацієнт, що призвело до панцитопенії, пірексії, мультиорганної недостатності та смерті. Сповіщалося 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 кінцем.

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

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

Існує велика ймовірність розвитку пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, при застосуванні темозоломїду протягом подовженого режиму дозування. Однак слід ретельно спостерігати за всіма пацієнтами, які отримують темозоломїд, особливо за пацієнтами, які отримують стероїди, щодо розвитку даної пневмонії, незважаючи на режим терапії.

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

пацієнтам з вперше виявленою мультиформною гліобластою антиеметична профілактика рекомендована перед початковою дозою супровідної терапії Темодалом та наполегливо рекомендується під час ад'ювантної фази;

пацієнтам з рецидивом або прогресуванням гліоми: антиеметична терапія може бути необхідною пацієнтам із тяжким блюванням (3-й або 4-й ступінь) у попередніх циклах лікування.

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

Застосування в педіатрії. Клінічний досвід застосування препарату Темодал при лікуванні дітей до 3 років з мультиформною гліобластою відсутній. Є обмежений досвід лікування дітей старше 3 років, які страждали на гліому. Клінічний досвід лікування дітей до 18 років з меланою відсутній.

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

Вагітність і лактація. Дослідження на вагітних жінках не проводились. При проведенні доклінічних

досліджень на щурах і кроликах, які отримували дозу 150 мг/м², були отримані дані щодо тератогенезу та(чи) токсичності відносно плоду. Тому Темодал, як правило, не призначається вагітним жінкам. За необхідності застосування препарату у період вагітності жінку необхідно поінформувати про потенційний ризик для плода. Жінки дітородного віку повинні бути попереджені про необхідність уникати вагітності під час прийому Темодалу та протягом шести місяців після закінчення терапії. Невідомо, чи виділяється Темодал з грудним молоком. Тому Темодал не слід приймати жінкам, які годують груддю.

Пацієнти чоловічої статі. Темозоломід може мати генотоксичний ефект. Тому чоловіки, які приймають Темодал, 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.

Вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами. Здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами може бути порушена при прийомі Темодалу у зв'язку з можливістю розвитку стомлюваності та сонливості.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Сумісне застосування препарату Темодал з ранітидином або разом з їжею не призводить до клінічно значущих змін всмоктування препарату.

Сумісний прийом дексаметазону, прохлорперазину, фенітоїну, карбамазепіну, ондансетрону, антагоністів H₂-рецепторів гістаміну або фенобарбіталу не змінює кліренс Темодалу. Сумісний прийом вальпроєвої кислоти спричинював слабковиражене, але статистично значуще зниження кліренсу темозоломїду.

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

Умови та термін зберігання. Зберігати в оригінальному щільно закритому флаконі при температурі не вище 30°C. Березти від дітей.

Термін придатності - 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 5 або 20 капсул у флаконах з темного скла.

Виробник. Заводи Орїон Фарма, Фінляндія та Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія, власна філія Шерінг-Плау Корпорейшн, США.

Адреса. Orion Pharma, Tengstrominkatu 6-8 Finland-20360, Turku and Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30 B2220, Heist-op-den-Berg, Belgium (Subsidiary of Schering-Plough Corporation, USA).

Дистриб'ютор. Шерінг-Плау Сентрал Іст АГ, Люцерн, Швейцарія.