

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Temomedac 5 mg cápsulas  
Temomedac 20 mg cápsulas  
Temomedac 100 mg cápsulas  
Temomedac 140 mg cápsulas  
Temomedac 180 mg cápsulas  
Temomedac 250 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Temomedac 5 mg cápsulas

Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida (temozolomide).

### Temomedac 20 mg cápsulas

Cada cápsula contém 20 mg de temozolomida (temozolomide).

### Temomedac 100 mg cápsulas

Cada cápsula contém 100 mg de temozolomida (temozolomide).

### Temomedac 140 mg cápsulas

Cada cápsula contém 140 mg de temozolomida (temozolomide).

### Temomedac 180 mg cápsulas

Cada cápsula contém 180 mg de temozolomida (temozolomide).

### Temomedac 250 mg cápsulas

Cada cápsula contém 250 mg de temozolomida (temozolomide).

### Excipientes com efeito conhecido

#### Temomedac 5 mg cápsulas

Cada cápsula contém 87 mg de lactose anidra.

#### Temomedac 20 mg cápsulas

Cada cápsula contém 72 mg de lactose anidra e amarelo sunset FCF (E 110).

#### Temomedac 100 mg cápsulas

Cada cápsula contém 84 mg de lactose anidra.

#### Temomedac 140 mg cápsulas

Cada cápsula contém 117 mg de lactose anidra.

#### Temomedac 180 mg cápsulas

Cada cápsula contém 150 mg de lactose anidra.

#### Temomedac 250 mg cápsulas

Cada cápsula contém 209 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

#### Temomedac 5 mg cápsulas

As cápsulas (comprimento aprox. 16 mm) têm um corpo e a tampa branco opaco com duas riscas de tinta verde na tampa e com “T 5 mg” de tinta verde no corpo.

#### Temomedac 20 mg cápsulas

As cápsulas (comprimento aprox. 18 mm) têm um corpo e a tampa branco opaco com duas riscas de tinta laranja na tampa e com “T 20 mg” em tinta laranja no corpo.

#### Temomedac 100 mg cápsulas

As cápsulas (comprimento aprox. 20 mm) têm um corpo e a tampa branco opaco com duas riscas de tinta rosa na tampa e com “T 100 mg” em tinta rosa no corpo.

#### Temomedac 140 mg cápsulas

As cápsulas (comprimento aprox. 22 mm) têm um corpo e a tampa branco opaco com duas riscas de tinta azul na tampa e com “T 140 mg” em tinta azul no corpo.

#### Temomedac 180 mg cápsulas

As cápsulas (comprimento aprox. 22 mm) têm um corpo e a tampa branco opaco com duas riscas de tinta vermelha na tampa e com “T 180 mg” em tinta vermelha no corpo.

#### Temomedac 250 mg cápsulas

As cápsulas (comprimento aprox. 22 mm) têm um corpo e a tampa branco opaco com duas riscas de tinta preta na tampa e com “T 250 mg” em tinta preta no corpo.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Temomedac é indicado para o tratamento de:

- doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado, concomitantemente com radioterapia (RT) e, subsequentemente, como tratamento em monoterapia
- crianças a partir dos três anos, adolescentes e doentes adultos com glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, que demonstre progressão ou recorrência após uma terapêutica padrão.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Temomedac deve apenas ser receitado por médicos com experiência no tratamento oncológico de tumores cerebrais.

Pode ser administrada terapêutica anti-emética (ver secção 4.4).

#### Posologia

##### *Doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado*

Temomedac é administrado em conjunto com radioterapia focal (fase concomitante), seguindo-se até 6 ciclos de temozolomida (TMZ) em monoterapia (fase de monoterapia).

### Fase concomitante

A TMZ é administrada por via oral numa dose diária de 75 mg/m<sup>2</sup> durante 42 dias concomitantemente com radioterapia focal (60 Gy administrados em 30 fracções). Não se recomendam reduções de dose, mas deverá ser decidido semanalmente o atraso ou a suspensão da administração de TMZ, de acordo com critérios de toxicidade hematológicos e não hematológicos. A administração de TMZ pode ser prolongada para além do período concomitante de 42 dias (até um máximo de 49 dias) desde que as seguintes condições sejam cumpridas:

- contagem absoluta de neutrófilos (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- número de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$
- critérios comuns de toxicidade (CCT) - toxicidade não hematológica  $\leq$  Grau 1 (exceto para alopecia, náuseas e vômitos).

Durante o tratamento deve ser obtida semanalmente uma contagem sanguínea completa. A administração de TMZ deve ser interrompida temporariamente ou suspensa permanentemente durante a fase concomitante de acordo com os critérios de toxicidade hematológicos e não hematológicos, tal como referido na Tabela 1.

Toxicidade	Interrupção da TMZ	Suspensão da TMZ
Contagem absoluta de neutrófilos	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Número de plaquetas	$\geq 10$ e $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CCT - toxicidade não hematológica (excepto para alopecia, náuseas, vômitos)	CCT Grau 2	CCT Grau 3 ou 4

a: O tratamento com TMZ concomitante pode ser retomado quando todas as seguintes condições forem cumpridas: contagem absoluta de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; número de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; CCT - toxicidade não hematológica  $\leq$  Grau 1 (excepto para alopecia, náuseas, vômitos).

### Fase de monoterapia

Quatro semanas após completar a fase concomitante de TMZ + RT, a TMZ é administrada durante um período de até 6 ciclos de tratamento em monoterapia. A dose no Ciclo 1 (monoterapia) é de 150 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia durante 5 dias, seguindo-se 23 dias sem tratamento. No início do Ciclo 2 a dose é aumentada para 200 mg/m<sup>2</sup> desde que a CCT - toxicidade não hematológica para o Ciclo 1 seja de Grau  $\leq 2$  (excepto para alopecia, náuseas, vômitos), a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) seja  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  e o número absoluto de plaquetas seja  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Se a dose não foi aumentada no Ciclo 2, não deverá sê-lo nos ciclos subsequentes. Uma vez aumentada, a dose permanece nos 200 mg/m<sup>2</sup> diários durante os 5 dias iniciais de cada ciclo subsequente, excepto se ocorrer toxicidade. As reduções da dose e suspensões da administração durante a fase de monoterapia devem ser aplicadas de acordo com as Tabelas 2 e 3.

Durante o tratamento deve ser obtida uma contagem sanguínea completa no Dia 22 (21 dias após a administração da primeira dose de TMZ). A dose deve ser reduzida ou a administração suspensa de acordo com a Tabela 3.

Nível posológico	Dose TMZ (mg/m <sup>2</sup> /dia)	Observações
-1	100	Redução por toxicidade anterior
0	150	Dose durante o Ciclo 1
1	200	Dose durante os Ciclos 2-6 na ausência de toxicidade

<i>Tabela 3. Redução da dose ou suspensão da administração de TMZ durante o tratamento em monoterapia</i>		
Toxicidade	Reduzir a TMZ em 1 nível posológico <sup>a</sup>	Suspender a TMZ
Contagem absoluta de neutrófilos	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Ver nota de rodapé b
Número de plaquetas	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Ver nota de rodapé b
CCT - Toxicidade não hematológica (excepto para alopecia, náuseas, vômitos)	CCT Grau 3	CCT Grau 4 <sup>b</sup>

a: Os níveis posológicos de TMZ encontram-se listados na Tabela 2.

b: A TMZ deve ser suspensa se:

- o nível de dose -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) ainda provoca toxicidade inaceitável
- o mesmo Grau 3 de toxicidade não hematológica (excepto para alopecia, náuseas, vômitos) ocorre após a redução da dose.

### Doentes adultos e pediátricos com 3 anos de idade ou mais, com glioma maligno recorrente ou progressivo

Cada ciclo de tratamento tem a duração de 28 dias. Em doentes não submetidos, anteriormente, a quimioterapia, a TMZ é administrada por via oral numa dose de 200 mg/m<sup>2</sup>, uma vez por dia, durante os 5 dias iniciais, seguindo-se uma interrupção do tratamento durante 23 dias (total de 28 dias). Em doentes submetidos, previamente, a quimioterapia, a dose inicial é de 150 mg/m<sup>2</sup>, uma vez por dia, que será aumentada no segundo ciclo para 200 mg/m<sup>2</sup>, uma vez por dia, durante 5 dias, no caso de não existir toxicidade hematológica (ver secção 4.4).

### Populações especiais

#### População pediátrica

Em doentes com 3 anos de idade ou mais, a TMZ só deve ser utilizada no glioma maligno recorrente ou progressivo. A experiência nestas crianças é muito limitada (ver secções 4.4 e 5.1). A segurança e eficácia de TMZ em crianças com idade inferior a 3 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Doentes com compromisso renal ou hepático

A farmacocinética da TMZ foi comparável em doentes com função hepática normal e em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não existem dados disponíveis acerca da administração de TMZ em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child) ou com compromisso renal. Com base nas propriedades farmacocinéticas da TMZ, é improvável que seja necessário reduzir a dose em doentes com compromisso hepático grave ou com qualquer nível de compromisso renal. No entanto, deve haver prudência quando a TMZ é administrada a estes doentes.

#### Doentes idosos

Com base numa análise farmacocinética populacional de doentes com idades entre os 19 e os 78 anos, a depuração de TMZ não é afectada pela idade. No entanto, os doentes idosos (> 70 anos de idade) parecem correr um risco mais elevado de neutropenia e trombocitopenia (ver secção 4.4).

### Modo de administração

Temomedac cápsulas deverá ser administrado em jejum.

As cápsulas devem ser deglutidas inteiras com um copo de água, não devendo ser abertas ou mastigadas.

Se ocorrerem vômitos após a administração de uma dose, não deve ser administrada uma segunda dose nesse mesmo dia.

#### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade à dacarbazina (DTIC).

Mielossupressão grave (ver secção 4.4).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Infeções oportunistas e reativação de infeções

Foram observadas infeções oportunistas (tais como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*) e reativação de infeções (tais como HBV, CMV) durante o tratamento com TMZ (ver secção 4.8).

##### *Pneumonia por Pneumocystis jirovecii*

Observou-se que doentes que receberam TMZ e RT concomitante num ensaio principal durante o período alargado de 42 dias estavam particularmente em risco de desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Consequentemente, é necessária profilaxia contra a PCP em todos os doentes que recebem TMZ e RT concomitante durante o regime de 42 dias (com um máximo de 49 dias) independentemente da contagem linfocitária que apresentem. Se ocorrer linfopenia, os doentes devem continuar a profilaxia até recuperação da linfopenia para um grau  $\leq 1$ .

Pode existir uma maior ocorrência de PCP quando a TMZ é administrada durante um regime posológico mais prolongado. No entanto, todos os doentes que recebem TMZ, particularmente doentes que recebam esteróides, devem ser cuidadosamente observados para detecção do desenvolvimento de PCP independentemente do regime. Foram notificados casos de falência respiratória fatal em doentes que recebem TMZ, particularmente em associação com dexametasona ou outros esteroides.

##### *HBV*

Foi notificada hepatite causada pela reativação do vírus da hepatite B (HBV) que, em alguns casos, resultou em morte. Devem ser consultados especialistas em doença hepática antes de se iniciar o tratamento em doentes com serologia positiva para a hepatite B (incluindo aqueles com doença ativa). Durante o tratamento os doentes devem ser monitorizados e tratados apropriadamente.

##### *Meningoencefalite herpética*

Em casos pós-comercialização foi observada meningoencefalite herpética (incluindo casos fatais) em doentes que receberam TMZ em associação com radioterapia, incluindo casos de administração concomitante de esteroides.

##### Hepatotoxicidade

Em doentes tratados com TMZ tem sido notificada lesão hepática, incluindo insuficiência hepática fatal (ver secção 4.8). Devem ser realizados testes à função hepática basal antes do início do tratamento. Se os resultados forem anormais, o médico assistente deve avaliar o risco/benefício antes do início do tratamento com temozolomida, incluindo o potencial para insuficiência hepática fatal. Para doentes em ciclos de tratamento de 42 dias, os testes à função hepática devem ser repetidos a meio deste ciclo. Para todos os doentes, os testes à função hepática devem ser avaliados no fim de

cada ciclo de tratamento. Para doentes com alterações significativas da função hepática, o médico assistente deve avaliar o risco/benefício da continuação do tratamento. A toxicidade hepática pode ocorrer algumas semanas ou mais, após o último tratamento com temozolomida.

### Neoplasias

Casos de síndrome mielodisplásica e neoplasias secundárias, incluindo leucemia mielóide, têm sido notificados muito raramente (ver secção 4.8).

### Terapêutica anti-emética

As náuseas e os vômitos estão muito frequentemente associados à TMZ.

A terapêutica anti-emética pode ser administrada antes ou após a administração de TMZ.

### Doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

Recomenda-se profilaxia anti-emética antes da dose inicial da fase concomitante, e é fortemente recomendada durante a fase de monoterapia.

### Doentes com glioma maligno recorrente ou progressivo

Os doentes que sofreram emese grave (Grau 3 ou 4) em ciclos de tratamento anteriores poderão necessitar de uma terapêutica anti-emética.

### Parâmetros laboratoriais

Doentes tratados com TMZ podem sofrer mielossupressão, incluindo pancitopenia prolongada que pode resultar em anemia aplástica que, em alguns casos, pode ter um resultado fatal. Em alguns casos, a exposição concomitante a medicamentos associados à anemia aplástica, incluindo carbamazepina, fenitoína e sulfametoxazol/trimetoprim, complica a avaliação. Antes de administrar o medicamento, devem ser satisfeitos os seguintes parâmetros laboratoriais: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  e número de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Deve efectuar-se uma contagem sanguínea completa no Dia 22 (21 dias após a administração da primeira dose) ou no período de 48 horas após aquele dia e, semanalmente, até o ANC  $> 1,5 \times 10^9/l$  e o número de plaquetas  $> 100 \times 10^9/l$ . Se o ANC descer para  $< 1,0 \times 10^9/l$  ou o número de plaquetas for  $< 50 \times 10^9/l$ , durante qualquer ciclo, deve reduzir-se um nível posológico no ciclo seguinte (ver secção 4.2). Os níveis posológicos correspondem a 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, e 200 mg/m<sup>2</sup>. A dose mínima recomendada é de 100 mg/m<sup>2</sup>.

### População pediátrica

Não existe experiência clínica sobre a utilização de TMZ em crianças com menos de 3 anos de idade. A experiência em crianças mais velhas e adolescentes é muito limitada (ver secções 4.2 e 5.1).

### Doentes idosos (> 70 anos de idade)

Os doentes idosos apresentam, provavelmente, um maior risco de sofrer neutropenia e trombocitopenia em comparação com os doentes mais jovens. Assim, devem tomar-se medidas de precaução especiais quando TMZ for administrado a doentes idosos.

### Doentes do sexo feminino

Mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo eficaz para evitar a gravidez durante o tratamento com TMZ e pelo menos durante 6 meses após a conclusão do tratamento.

### Doentes do sexo masculino

Os homens que estão a ser medicados com TMZ devem ser aconselhados a não ter filhos durante um período de pelo menos 3 meses após receberem a última dose e a obterem informações sobre criopreservação de esperma antes do início do tratamento (ver secção 4.6).

### Excipientes

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, a deficiência em lactase de Lapp ou mal-absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### *Informação adicional sobre Temomedac 20 mg cápsulas*

O excipiente amarelo sunset FCF (E 110) presente nas cápsulas pode provocar reacções alérgicas.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Num estudo separado, de fase I, a administração de TMZ com ranitidina não provocou alterações no grau de absorção de temozolomida ou na exposição ao seu metabolito activo, a monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

A administração de TMZ com alimentos provocou uma diminuição de 33 % da  $C_{máx}$  e uma diminuição de 9 % da área sob a curva (AUC).

Uma vez que não se pode excluir que a alteração da  $C_{máx}$  é clinicamente significativa, Temomedac deve ser administrado sem alimentos.

Com base numa análise farmacocinética da população nos ensaios de fase II, a depuração de TMZ não foi alterada pela administração concomitante de dexametasona, procloroperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetron, antagonistas dos receptores  $H_2$  ou fenobarbital. A administração concomitante de ácido valpróico esteve associada a uma pequena, mas estatisticamente significativa, diminuição da depuração da TMZ.

Não foram ainda realizados estudos para determinar o efeito da TMZ no metabolismo ou eliminação de outros fármacos. No entanto, uma vez que a TMZ não é metabolizada pelo fígado e apresenta uma fraca ligação às proteínas, é pouco provável que afecte a farmacocinética de outros medicamentos (ver secção 5.2).

A utilização de TMZ em associação com outros fármacos mielossupressores poderá aumentar a possibilidade de ocorrer mielossupressão.

### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados na mulher grávida. Nos estudos pré-clínicos efectuados no rato e coelho tratados com 150 mg/m<sup>2</sup> de TMZ, foi demonstrada teratogenicidade e/ou toxicidade fetal (ver secção 5.3). Temomedac não deverá ser administrado a mulheres grávidas. Se a utilização durante a gravidez tiver de ser considerada, a doente deve ser informada acerca dos potenciais riscos para o feto.



## Amamentação

Desconhece-se se a TMZ é excretada no leite humano; portanto, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com TMZ.

## Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceptivo eficaz para evitar a gravidez durante o tratamento com TMZ e pelo menos durante 6 meses após a conclusão do tratamento.

## Fertilidade masculina

A TMZ poderá ter efeitos genotóxicos. Nestas circunstâncias, os homens que estão a ser medicados com TMZ devem utilizar um método contraceptivo eficaz e ser aconselhados a não terem filhos por um período de pelo menos 3 meses após receberem a última dose e a obterem informações sobre a criopreservação do esperma antes do início da terapêutica, dada a possibilidade de virem a sofrer de infertilidade irreversível devido ao tratamento com TMZ.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de TMZ sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos devido à ocorrência de fadiga e sonolência (ver secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

#### Experiência em ensaios clínicos

Em doentes tratados com TMZ em ensaios clínicos, as reações adversas mais frequentes foram náuseas, vômito, obstipação, anorexia, cefaleia, fadiga, convulsões e erupção cutânea. A maioria das reações adversas hematológicas notificadas foram frequentes; a frequência de resultados laboratoriais de Grau 3-4 é apresentada a seguir à Tabela 4.

Para doentes com glioma em progressão ou recorrente, as náuseas (43%) e vômito (36%) foram geralmente de Grau 1 ou 2 (0-5 episódios de vômito em 24 horas) e foram autolimitadas ou facilmente controláveis com a terapêutica antiemética convencional. A incidência de náuseas e vômito graves foi de 4%.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em estudos clínicos e notificadas na utilização pós-comercialização com a TMZ estão listadas na Tabela 4. Estas reações são classificadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos e frequência. Os grupos de frequência são definidos segundo a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<i>Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida</i>	
<b>Infeções e infestações</b>	
Frequentes:	Infeções, herpes zoster, faringite <sup>a</sup> , candidíase oral

<i>Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida</i>	
Pouco frequentes:	Infeção oportunista (incluindo PCP), sepsia <sup>†</sup> , meningoencefalite herpética <sup>†</sup> , infeção por CMV, reativação da infeção por CMV, vírus da hepatite B <sup>†</sup> , herpes simplex, reativação da infeção, infeção de ferida, gastroenterite <sup>b</sup>
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas</b>	
Pouco frequentes:	Síndrome mielodisplásica (MDS), neoplasias secundárias, incluindo leucemia mielóide
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Frequentes:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Pouco frequentes:	Pancitopenia prolongada, anemia aplástica <sup>†</sup> , pancitopenia, petéquias
<b>Doenças do Sistema imunitário</b>	
Frequentes:	Reação alérgica
Pouco frequentes:	Anafilaxia
<b>Doenças endócrinas</b>	
Frequentes:	Cushingóide <sup>c</sup>
Pouco frequentes:	Diabetes insípida
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes:	Anorexia
Frequentes:	Hiperglicemia
Pouco frequentes:	Hipocaliemia, fosfatase alcalina aumentada
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Frequentes:	Agitação, amnésia, depressão, ansiedade, confusão, insónia
Pouco frequentes:	Perturbação comportamental, labilidade emocional, alucinações, apatia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Muito frequentes:	Convulsões, hemiparesia, afasia/disfasia, cefaleia
Frequentes:	Ataxia, equilíbrio alterado, alterações na cognição, concentração alterada, estado de consciência diminuída, tonturas, hipoestesia, alteração da memória, lesão neurológica, neuropatia <sup>d</sup> , parestesia, sonolência, deficiência da fala, perversão do paladar, tremor
Pouco frequentes:	Estado epilético, hemiplegia, afeção extrapiramidal, parosmia, alterações da marcha, hiperestesia, perturbação sensorial, alteração da coordenação
<b>Afeções oculares</b>	
Frequentes:	Hemianopsia, visão turva, afeções visuais <sup>e</sup> , defeito do campo visual, diplopia, dor ocular
Pouco frequentes:	Redução da acuidade visual, olhos secos
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	
Frequentes:	Surdez <sup>f</sup> , vertigens, acufenos, dor de ouvidos <sup>g</sup>
Pouco frequentes:	Perturbações auditivas, hipersensibilidade sonora, otite média

Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida

<b>Cardiopatias</b>	
Pouco frequentes:	Palpitações
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes:	Hemorragia, embolismo pulmonar, trombose venosa profunda, hipertensão
Pouco frequentes:	Hemorragia cerebral, rubor, afrontamentos
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Frequentes:	Pneumonia, dispneia, sinusite, bronquite, tosse, infeção do trato respiratório superior
Pouco frequentes:	Insuficiência respiratória <sup>†</sup> , pneumonite intersticial/pneumonite, fibrose pulmonar, congestão nasal
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes:	Diarreia, obstipação, náuseas, vômito
Frequentes:	Estomatite, dor abdominal <sup>h</sup> , dispepsia, disfagia
Pouco frequentes:	Distensão abdominal, incontinência fecal, doenças gastrointestinais, hemorroidas, xerostomia
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Pouco frequentes:	Insuficiência hepática <sup>†</sup> , lesão hepática, hepatite, colestase, hiperbilirrubinemia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Muito frequentes:	Erupção cutânea, alopecia
Frequentes:	Eritema, xerose cutânea, prurido
Pouco frequentes:	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angiedema, eritema multiforme, eritrodermite, exfoliação cutânea, reação de fotossensibilidade, urticária, exantema, dermatite, aumento da sudorese, alteração da pigmentação
Desconhecido:	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes:	Miopatia, fraqueza muscular, artralgia, dorsalgia, dor musculoesquelética, mialgia
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Frequentes:	Polaquiúria, incontinência urinária
Pouco frequentes:	Disúria
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Pouco frequentes:	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorreia, vaginite, dor mamária, impotência
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Muito frequentes:	Fadiga
Frequentes:	Febre, sintomas tipo gripe, astenia, mal-estar geral, dor, edema, edema periférico <sup>i</sup>
Pouco frequentes:	Quadro patológico agravado, arrepios, edema da face, descoloração da língua, sede, anomalia dentária

<i>Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida</i>	
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Frequentes:	Aumento das enzimas hepáticas <sup>j</sup> , diminuição do peso, aumento de peso
Pouco frequentes:	Aumento da Gama-glutamyltransferase
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	
Frequentes:	Lesão por radiação <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Inclui faringite, faringite nasofaríngea, faringite estreptocócica

<sup>b</sup> Inclui gastroenterite, gastroenterite viral

<sup>c</sup> Inclui cushingóide, síndrome de Cushing

<sup>d</sup> Inclui neuropatia, neuropatia periférica, polineuropatia, neuropatia periférica sensorial, neuropatia periférica motora

<sup>e</sup> Inclui insuficiência visual, distúrbios oculares

<sup>f</sup> Inclui surdez, surdez bilateral, surdez neurossensorial, surdez unilateral

<sup>g</sup> Inclui dor de ouvidos, desconforto no ouvido

<sup>h</sup> Inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, desconforto abdominal

<sup>i</sup> Inclui edema periférico, inchaço periférico

<sup>j</sup> Inclui teste da função hepática aumentada, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, enzimas hepáticas aumentadas

<sup>k</sup> Inclui lesão por radiação, lesão cutânea por radiação

<sup>†</sup> Inclui casos com resultado fatal

#### *Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado*

##### *Resultados laboratoriais*

Foi observada mielossupressão (neutropenia e trombocitopenia) que é uma conhecida toxicidade limitadora de dose para a maioria dos agentes citotóxicos, incluindo TMZ. Quando as alterações laboratoriais e os acontecimentos adversos foram combinados cruzando as fases de tratamento concomitante e de monoterapia, foram observadas em 8 % dos doentes alterações de Grau 3 ou Grau 4 nos neutrófilos, incluindo acontecimentos neutropénicos. Em 14 % dos doentes a receber TMZ foram observadas alterações de Grau 3 ou Grau 4 nas plaquetas, incluindo acontecimentos trombocitopénicos.

#### *Glioma maligno recorrente ou progressivo*

##### *Resultados laboratoriais*

Ocorreram trombocitopenia e neutropenia de Graus 3 ou 4 em 19 % e 17 %, respetivamente, dos doentes tratados por glioma maligno. Este facto levou à hospitalização e/ou interrupção do tratamento com TMZ em 8 % e 4 %, respetivamente. A ocorrência de mielossupressão era previsível (normalmente nos primeiros ciclos, com um valor mais baixo entre o Dia 21 e o Dia 28), verificando-se uma recuperação rápida, habitualmente no período de 1 - 2 semanas. Não foram observados sinais de mielossupressão cumulativa. A presença de trombocitopenia pode aumentar o risco de hemorragia, e a presença de neutropenia ou leucopenia pode aumentar o risco de infeção.

##### *Género*

Numa análise de farmacocinética da população de ensaios clínicos existiam 101 mulheres e 169 homens com o nadir da contagem de neutrófilos disponível e 110 mulheres e 174 homens com o nadir da contagem de plaquetas disponível. Foram encontradas em mulheres vs. homens maiores taxas de neutropenia de Grau 4 ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ), 12 % vs. 5 %, e de trombocitopenia ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % vs. 3 % em mulheres vs. homens, no primeiro ciclo de tratamento. Num conjunto de dados de 400 indivíduos com glioma recorrente, ocorreu neutropenia de Grau 4 em 8 % das mulheres vs. 4 % dos homens e trombocitopenia de Grau 4 em 8 % das mulheres vs. 3 % dos homens no primeiro ciclo

de tratamento. Num estudo de 288 indivíduos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado, ocorreu neutropenia de Grau 4 em 3 % das mulheres vs. 0 % dos homens e trombocitopenia de Grau 4 em 1 % das mulheres vs. 0 % dos homens no primeiro ciclo de tratamento.

#### População pediátrica

TMZ oral foi estudado em doentes pediátricos (3-18 anos de idade) com glioma recorrente do tronco cerebral ou astrocitoma de grau alto recorrente, num regime de administração diário durante 5 dias, a cada 28 dias. Embora os dados sejam limitados, a tolerância esperada em crianças é semelhante à verificada nos adultos. A segurança de TMZ em crianças com idade inferior a 3 anos não foi estabelecida.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

Foram avaliadas, clinicamente, em doentes doses de 500, 750, 1.000 e 1.250 mg/m<sup>2</sup> (dose total por ciclo durante 5 dias). A toxicidade limitante da dose foi hematológica e foi notificada com qualquer dose, embora se espere que assumam maior gravidade com doses mais elevadas. Um doente tomou uma sobredosagem de 10.000 mg (dose total num ciclo único, durante 5 dias), e as reações adversas notificadas foram pancitopenia, pirexia, falência multiorgânica e morte. Existem notificações de doentes que tomaram a dose recomendada por mais de 5 dias de tratamento (até 64 dias) com acontecimentos adversos notificados que incluem supressão da medula óssea, com ou sem infeção, nalguns casos grave e prolongada e resultando em morte. Em caso de sobredosagem, é necessária avaliação hematológica. Devem ser fornecidas medidas de suporte de acordo com as necessidades.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos - Outros agentes alquilantes, código ATC: L01A X 03

#### Mecanismo de ação

A temozolomida é um fármaco triazeno, que sofre uma rápida conversão química, a um pH fisiológico, no activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). Pensa-se que a citotoxicidade da MTIC seja atribuída, principalmente, à alquilação na posição O<sup>6</sup> da guanina, verificando-se também alquilação adicional na posição N<sup>7</sup>. Considera-se que as lesões citotóxicas que surgem subsequentemente envolvem a reparação aberrante da adução metilo.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado*

Um total de 573 doentes foram aleatorizados para receber TMZ + RT (n = 287) ou RT isoladamente (n = 286). Os doentes no braço de TMZ + RT receberam TMZ concomitante (75 mg/m<sup>2</sup>) uma vez por dia, com início no primeiro dia de RT até ao último dia de RT, durante 42 dias (com um máximo de 49 dias). Seguiu-se TMZ em monoterapia (150 – 200 mg/m<sup>2</sup>) nos Dias 1 – 5 de cada ciclo de 28 dias, por um período de até 6 ciclos, com início 4 semanas após o final da RT. Os doentes no braço de

controlo receberam apenas RT. Foi necessária profilaxia contra a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) durante a terapêutica combinada de RT e TMZ.

A TMZ foi administrada como terapêutica de último recurso na fase de seguimento em 161 dos 282 doentes (57 %) no braço da RT isolada, e em 62 dos 277 doentes (22 %) no braço de TMZ + RT.

A taxa de risco (RR) para a sobrevida global foi de 1,59 (IC 95 % para um RR = 1,33–1,91), com um posto logarítmico  $p < 0,0001$  a favor do braço de TMZ. A probabilidade estimada de sobrevida durante 2 ou mais anos (26 % vs. 10 %) é superior no braço de RT + TMZ. A adição de TMZ concomitante à RT, seguindo-se TMZ em monoterapia, no tratamento de doentes com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa da sobrevida global (OS) em comparação com a RT isoladamente (Figura 1).

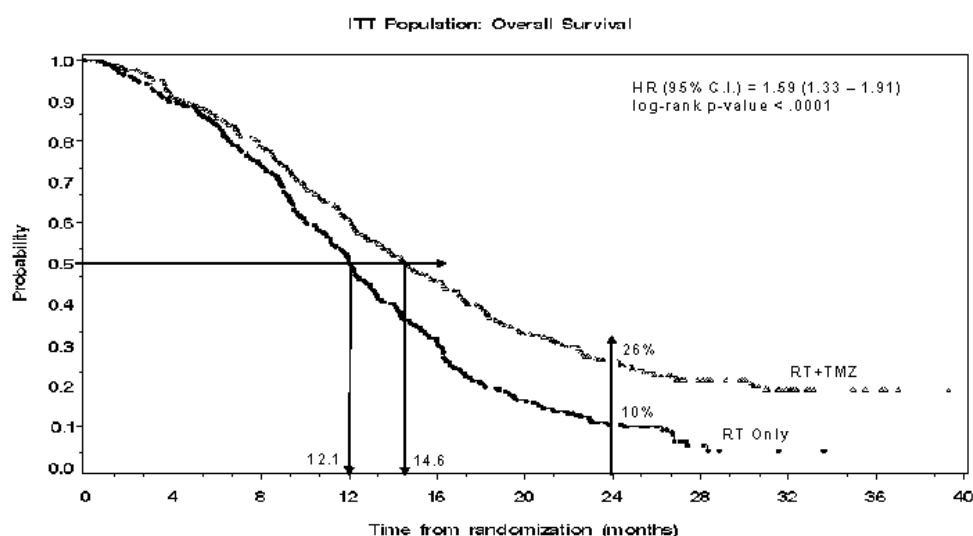


Figura 1 Curvas Kaplan-Meier para a sobrevida global (população em Intenção de Tratar)

Os resultados do ensaio não foram consistentes no subgrupo de doentes com um nível de desempenho baixo (WHO PS = 2, n = 70), nos quais a sobrevivência global e o intervalo de tempo até à progressão foram semelhantes nos dois braços. No entanto, neste grupo de doentes não parecem existir riscos inaceitáveis.

#### Glioma maligno recorrente ou progressivo

Os dados relativos à eficácia clínica, obtidos em doentes com glioblastoma multiforme (Karnofsky nível de desempenho [KPS]  $\geq 70$ ), de tipo progressivo ou recorrente, após intervenção cirúrgica e RT, fundamentaram-se em dois ensaios clínicos com TMZ oral. Um dos estudos consistiu num ensaio não comparativo realizado em 138 doentes (29 % dos quais previamente submetidos a quimioterapia), enquanto o outro correspondeu a um ensaio activo controlado, de referência, com distribuição aleatória, sobre a TMZ vs. procarbazina, realizado num total de 225 doentes (67 % dos quais submetidos a um tratamento de quimioterapia prévio à base de nitrosureias). Em qualquer um destes ensaios, foi utilizada, como parâmetro de avaliação final primário, a sobrevida sem progressão (PFS), definida com base em RMN ou no agravamento neurológico. No ensaio não comparativo, a PFS aos 6 meses era de 19 %, com uma mediana da sobrevida sem progressão de 2,1 meses e uma mediana da sobrevida global de 5,4 meses. A taxa de resposta objectiva (ORR) com base em RMN ascendeu a 8 %.

No ensaio activo controlado com distribuição aleatória, a PFS aos 6 meses foi significativamente maior com a TMZ do que com a procarbazina (21 % vs. 8 %, respectivamente –  $p = 0,008$ ,

Qui-quadrado), sendo a mediana da PFS de 2,89 e 1,88 meses, respectivamente ( $p = 0,0063$ , postos logarítmicos). A mediana da sobrevida foi de 7,34 e 5,66 meses para a TMZ e para a procarbazina, respectivamente ( $p = 0,33$ , postos logarítmicos). Decorridos 6 meses, a percentagem dos doentes sobreviventes no ramo da TMZ foi significativamente maior (60 %) do que no ramo da procarbazina (44 %) ( $p = 0,019$ , Qui-quadrado). Nos doentes previamente submetidos a quimioterapia foi demonstrado um benefício nos que apresentavam um KPS  $\geq 80$ .

Os dados relativos ao intervalo de tempo decorrido até ao agravamento do perfil neurológico demonstraram ser favoráveis à TMZ, quando comparada com a procarbazina; esta tendência foi igualmente observada no intervalo de tempo decorrido até ao agravamento do nível de desempenho (redução até um KPS  $< 70$  ou redução de, pelo menos, 30 pontos). As medianas dos intervalos de tempo até à progressão destes parâmetros de avaliação final foram entre 0,7 e 2,1 meses mais prolongadas com a TMZ do que com a procarbazina ( $p = < 0,01$  a  $0,03$ , postos logarítmicos).

### Astrocitoma anaplásico recorrente

Num ensaio de fase II multicêntrico prospectivo, em que se procedeu à avaliação da segurança e eficácia da TMZ oral no tratamento de doentes com primeira recidiva de astrocitoma anaplásico, a PFS aos 6 meses foi de 46 %. A mediana da PFS foi de 5,4 meses. A mediana da sobrevida global foi de 14,6 meses. A taxa de resposta, baseada na avaliação do revisor central, foi de 35 % (13 RC e 42 RP) na população com intenção de tratar (ITT)  $n = 162$ . Registaram-se 43 respostas mantidas. A sobrevida livre de doença aos 6 meses, na população com ITT, foi de 44 %, registando-se uma mediana de 4,6 meses, semelhante aos resultados obtidos na sobrevida sem progressão. No que se refere à população elegível com base na histologia, obtiveram-se resultados semelhantes em termos de eficácia. A documentação radiológica de uma resposta positiva ou a não progressão da doença esteve fortemente associada a melhoria ou manutenção da qualidade de vida.

### População pediátrica

A TMZ oral foi estudada em doentes pediátricos (idade entre os 3 e os 18 anos) com glioma recorrente do tronco cerebral ou astrocitoma de grau alto recorrente, num regime de administração diária durante 5 dias a cada 28 dias. A tolerância à TMZ é semelhante à dos adultos.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A TMZ é espontaneamente hidrolisada ao pH fisiológico, principalmente na sua espécie activa, 3-metil-(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). A MTIC é espontaneamente hidrolisada em 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), um conhecido intermediário na biossíntese de purina e ácido nucleico, e em metil-hidrazina, que se pensa ser a espécie activa alquilante. Pensa-se que a citotoxicidade da MTIC se deve principalmente à alquilação do ADN maioritariamente nas posições O<sup>6</sup> e N<sup>7</sup> da guanina. A exposição à MTIC e à AIC é, respectivamente, de ~2,4 % e 23 %, em relação à AUC da temozolomida. *In vivo*, o  $t_{1/2}$  da MTIC foi semelhante ao da temozolomida, 1,8 h.

### Absorção

Após a administração oral a doentes adultos, a TMZ é absorvida rapidamente, atingindo concentrações máximas nos primeiros 20 minutos pós-administração (tempos médios compreendidos entre 0,5 e 1,5 horas). Após a administração oral de TMZ radiomarcada com <sup>14</sup>C, a excreção fecal média de <sup>14</sup>C, no período de 7 dias pós-administração, foi de 0,8 %, indicando uma absorção completa.

### Distribuição

A TMZ apresenta uma fraca ligação às proteínas (10 % a 20 %), não sendo, portanto, previsível que interactue com substâncias com elevada ligação às proteínas.

Os estudos PET realizados no ser humano e os dados pré-clínicos sugerem que a TMZ atravessa rapidamente a barreira hemato-encefálica e é detectada no líquido cefalorraquidiano (LCR). A penetração no LCR foi confirmada num doente; a exposição do LCR, baseada na AUC da TMZ, foi cerca de 30 % da registada no plasma, a qual é consistente com os dados dos estudos realizados em animais.

### Eliminação

A semi-vida plasmática ( $t_{1/2}$ ) é de, aproximadamente, 1,8 horas. A mais importante via de eliminação de  $^{14}\text{C}$  é renal. Após a administração oral, cerca de 5 % a 10 % da dose é recuperada na urina, sob a forma inalterada, no período de 24 horas, sendo o restante excretado sob a forma de ácido temozolomídico, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) ou de metabolitos polares não identificados.

As concentrações plasmáticas aumentam em função da dose administrada. A depuração plasmática, o volume de distribuição e a semi-vida são independentes da dose.

### Populações especiais

A análise dos parâmetros farmacocinéticos da TMZ, com base na população, revelou que a depuração da TMZ plasmática foi independente da idade, da função renal ou do consumo de tabaco. Num estudo farmacocinético separado, os níveis farmacocinéticos plasmáticos de doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado foram semelhantes aos observados em doentes com função hepática normal.

Os doentes pediátricos apresentaram uma AUC mais elevada que os doentes adultos; a dose máxima tolerada (MTD) foi, no entanto, de 1.000 mg/m<sup>2</sup> por ciclo, tanto na criança como no adulto.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Foram realizados estudos de toxicidade de ciclo único (administração durante 5 dias, 23 dias sem tratamento), de 3 e 6 ciclos, no rato e no cão. Os alvos primários de toxicidade incluíram a medula óssea, o sistema linfo-reticular, os testículos e o aparelho gastrointestinal, e, em doses superiores, as quais foram letais para 60 % a 100 % dos ratos e cães testados, ocorreu degeneração da retina. A maioria da toxicidade demonstrou ser reversível, excepto no que se refere aos efeitos adversos no sistema reprodutor masculino e à degeneração da retina. No entanto, uma vez que as doses implicadas na degeneração da retina se situavam num nível letal, e que não foram observados efeitos comparáveis em estudos clínicos, estes resultados não foram considerados clinicamente relevantes.

A TMZ é um agente alquilante embriotóxico, teratogénico e genotóxico. A TMZ é mais tóxica para o rato e cão do que para o homem, e a dose terapêutica aproxima-se da dose mínima letal no cão e no rato. A redução dos leucócitos e plaquetas relacionada com a dose parece ser um indicador sensível de toxicidade. Foi descrita uma variedade de neoplasias, incluindo carcinomas da mama, queratoacantoma da pele e adenoma das células basais, no estudo de 6 ciclos no rato, não tendo sido observados quaisquer tumores ou lesões pré-neoplásicas nos estudos realizados no cão. Os ratos pareceram ser particularmente sensíveis aos efeitos oncogénicos da TMZ, ocorrendo o primeiro tumor 3 meses após o início do tratamento. Este período de latência é muito curto, mesmo para um agente alquilante.

Os resultados obtidos no teste de Ames/Salmonella e no teste de aberração cromossómica realizado em Linfócitos do Sangue Periférico Humano (HPBL) revelaram uma resposta positiva de mutagenicidade.



## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Conteúdo da cápsula

lactose anidra,  
glicolato de amido sódico Tipo A,  
sílica coloidal anidra,  
ácido tartárico,  
ácido esteárico

#### Cápsula

gelatina,  
dióxido de titânio (E 171)

#### Tinta de impressão

##### *Temomedac 5 mg cápsulas*

shellac,  
propilenoglicol,  
dióxido de titânio (E 171),  
óxido de ferro amarelo (E 172),  
laca de alumínio de indigotina (E 132)

##### *Temomedac 20 mg cápsulas*

shellac,  
propilenoglicol,  
dióxido de titânio (E 171),  
laca de alumínio amarelo sunset FCF (E 110),

##### *Temomedac 100 mg cápsulas*

shellac,  
propilenoglicol,  
óxido de ferro vermelho (E 172),  
óxido ferro amarelo (E 172),  
dióxido de titânio (E 171)

##### *Temomedac 140 mg cápsulas*

shellac,  
propilenoglicol,  
laca de alumínio de indigotina (E 132)

##### *Temomedac 180 mg cápsulas*

shellac,  
propilenoglicol,  
óxido de ferro vermelho (E 172)

##### *Temomedac 250 mg cápsulas*

shellac,  
óxido de ferro preto (E 172),  
propilenoglicol

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Manter o frasco bem fechado.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de vidro âmbar com fecho de polipropileno resistente a crianças equipado com um selo de indução de polietileno contendo 5 ou 20 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

As cápsulas não devem ser abertas. Se uma cápsula estiver danificada o contacto entre a pele ou mucosas e o conteúdo em pó deve ser evitado. Se a Temomedac entrar em contacto com a pele ou mucosas, deve lavar imediatamente enxaguar com sabão e água.

Os doentes devem ser avisados para manterem as cápsulas afastadas do alcance e da vista das crianças, preferencialmente fechadas num armário. Ingestão acidental pode ser fatal para crianças.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemanha

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/605/001-012

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 25 de Janeiro de 2010

Data da última renovação: 18 de Julho de 2014

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(is) pela libertação do lote

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemanha

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temomedac 5 mg cápsulas  
temozolomida

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

5 cápsulas  
20 cápsulas

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças, de preferência num armário fechado. A ingestão acidental pode ser letal para as crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

##### **Citotóxico.**

Não abra as cápsulas, nem as triture ou mastigue, engula-as inteiras. Se uma cápsula estiver danificada, evite o contacto com a sua pele, olhos ou nariz.

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.  
Manter o frasco bem fechado.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/605/001  
EU/1/09/605/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Temomedac 5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temomedac 20 mg cápsulas  
temozolomida

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 20 mg de temozolomida.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose, amarelo sunset FCF (E 110). Consultar o folheto informativo para mais informação.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

5 cápsulas  
20 cápsulas

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças, de preferência num armário fechado. A ingestão acidental pode ser letal para as crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

##### **Citotóxico.**

Não abra as cápsulas, nem as triture ou mastigue, engula-as inteiras. Se uma cápsula estiver danificada, evite o contacto com a sua pele, olhos ou nariz.

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.  
Manter o frasco bem fechado.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/605/003  
EU/1/09/605/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Temomedac 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temomedac 100 mg cápsulas  
temozolomida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 100 mg de temozolomida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

5 cápsulas  
20 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças, de preferência num armário fechado. A ingestão acidental pode ser letal para as crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****Citotóxico.**

Não abra as cápsulas, nem as triture ou mastigue, engula-as inteiras. Se uma cápsula estiver danificada, evite o contacto com a sua pele, olhos ou nariz.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.  
Manter o frasco bem fechado.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/605/005  
EU/1/09/605/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Temomedac 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temomedac 140 mg cápsulas  
temozolomida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 140 mg de temozolomida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

5 cápsulas  
20 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças, de preferência num armário fechado. A ingestão acidental pode ser letal para as crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****Citotóxico.**

Não abra as cápsulas, nem as triture ou mastigue, engula-as inteiras. Se uma cápsula estiver danificada, evite o contacto com a sua pele, olhos ou nariz.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.  
Manter o frasco bem fechado.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/605/007  
EU/1/09/605/008

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Temomedac 140 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temomedac 180 mg cápsulas  
temozolomida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 180 mg de temozolomida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

5 cápsulas  
20 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças, de preferência num armário fechado. A ingestão acidental pode ser letal para as crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****Citotóxico.**

Não abra as cápsulas, nem as triture ou mastigue, engula-as inteiras. Se uma cápsula estiver danificada, evite o contacto com a sua pele, olhos ou nariz.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.  
Manter o frasco bem fechado.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/605/009  
EU/1/09/605/010

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Temomedac 180 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temomedac 250 mg cápsulas  
temozolomida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 250 mg de temozolomida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

5 cápsulas  
20 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças, de preferência num armário fechado. A ingestão acidental pode ser letal para as crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****Citotóxico.**

Não abra as cápsulas, nem as triture ou mastigue, engula-as inteiras. Se uma cápsula estiver danificada, evite o contacto com a sua pele, olhos ou nariz.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.  
Manter o frasco bem fechado.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/605/011  
EU/1/09/605/012

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Temomedac 250 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>



**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Temomedac 5 mg cápsulas  
temozolomida  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 cápsulas  
20 cápsulas

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Temomedac 20 mg cápsulas  
temozolomida  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 cápsulas  
20 cápsulas

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Temomedac 100 mg cápsulas  
temozolomida  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 cápsulas  
20 cápsulas

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Temomedac 140 mg cápsulas  
temozolomida  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 cápsulas  
20 cápsulas

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Temomedac 180 mg cápsulas  
temozolomida  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 cápsulas  
20 cápsulas

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Temomedac 250 mg cápsulas  
temozolomida  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 cápsulas  
20 cápsulas

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**Temomedac 5 mg cápsulas**  
**Temomedac 20 mg cápsulas**  
**Temomedac 100 mg cápsulas**  
**Temomedac 140 mg cápsulas**  
**Temomedac 180 mg cápsulas**  
**Temomedac 250 mg cápsulas**  
temozolomida (temozolomide)

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

1. O que é Temomedac e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Temomedac
3. Como tomar Temomedac
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Temomedac
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Temomedac e para que é utilizado**

Temomedac contém um medicamento chamado temozolomida. Este medicamento é um agente antitumoral.

Temomedac é indicado para o tratamento de formas específicas de tumores cerebrais:

- em adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado. Inicialmente o Temomedac é utilizado em associação com radioterapia (fase concomitante do tratamento) e posteriormente sozinho (fase de monoterapia do tratamento).
- em crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adultos com glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico. Temomedac é utilizado nestes tumores caso demonstrem recorrência ou progressão após uma terapêutica padrão.

### **2. O que precisa de saber antes de tomar Temomedac**

#### **Não tome Temomedac**

- se tem alergia à temozolomida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se já teve qualquer reacção alérgica à dacarbazina (um medicamento contra o cancro, por vezes chamado DTIC). Os sinais de reacção alérgica incluem comichão, falta de ar ou dificuldade em respirar, inchaço da face, lábios, língua ou garganta.
- se a contagem de certos tipos de células sanguíneas estiver gravemente reduzida (mielossupressão), tais como o número de glóbulos brancos e de plaquetas. Estas células do sangue são importantes para combater infecções e para uma adequada coagulação do sangue. O seu médico irá fazer análises ao sangue para confirmar que possui uma quantidade suficiente destas células antes de iniciar o tratamento.

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Temomedac,

- se deve ser acompanhado de perto quanto à possibilidade de desenvolvimento de uma forma grave de infeção no peito, denominada pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Se o seu diagnóstico é recente (glioblastoma multiforme) poderá estar a receber Temomedac durante o regime de 42 dias, em associação com o tratamento por radioterapia. Neste caso, o seu médico também irá prescrever-lhe medicamentos para ajudar a prevenir este tipo de pneumonia (PCP).
- se alguma vez teve ou tem agora uma infeção por hepatite B. Isto porque o Temomedac pode causar que a hepatite B fique novamente ativa, o que pode ser fatal em alguns casos. Os doentes serão cuidadosamente avaliados pelo seu médico relativamente a sinais desta infeção antes do tratamento se iniciar.
- se tiver baixas contagens de glóbulos vermelhos (anemia), glóbulos brancos e plaquetas no sangue, ou tiver problemas de coagulação do sangue antes de iniciar o tratamento, ou se estas situações surgirem durante o tratamento. O seu médico pode decidir reduzir a dose, interromper, parar ou alterar o seu tratamento. Pode também necessitar de outros tratamentos. Em alguns casos pode ser necessário a interrupção do tratamento com Temomedac. Será regularmente submetido a análises ao sangue durante o tratamento para vigiar os efeitos indesejáveis de Temomedac sobre as suas células do sangue.
- se pode ter um pequeno risco de outras alterações nas células do sangue, incluindo leucemia.
- se tiver náuseas (indisposição gástrica (do estômago)) e/ou vômitos que são efeitos indesejáveis muito comuns do Temomedac (ver secção 4), o seu médico poderá prescrever-lhe um medicamento (um anti-emético) que o ajude a evitar os vômitos.
- se vomitar frequentemente antes ou durante o tratamento, pergunte ao seu médico qual a melhor altura para tomar Temomedac até que a situação esteja controlada. Se vomitar após tomar a sua dose, não tome uma segunda dose nesse dia.
- contacte imediatamente o seu médico se desenvolver febre ou sintomas de uma infeção.
- se tem mais de 70 anos de idade pode estar mais suscetível a infeções, nódos negros ou hemorragias (perdas de sangue).
- se sofre de problemas no fígado ou nos rins, a sua dose de Temomedac pode necessitar de ser ajustada.

## **Crianças e adolescentes**

Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 3 anos, pois não foi estudado para esta população. A informação relativa ao uso de Temomedac por crianças com idade superior a 3 anos é limitada.

## **Outros medicamentos e Temomedac**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

## **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento, porque não poderá ser tratada com Temomedac durante a gravidez a não ser que tal tenha sido expressamente indicado pelo seu médico.

Os doentes do sexo feminino com capacidade de engravidar devem adotar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento com Temomedac e pelo menos durante 6 meses após o fim do tratamento.

Deve parar de amamentar durante o tratamento com Temomedac.

## **Fertilidade masculina**

Temomedac pode causar infertilidade permanente. Os doentes do sexo masculino devem usar um método contraceptivo eficaz e não devem conceber uma criança durante pelo menos 3 meses após o fim do tratamento. Recomenda-se que procure aconselhamento sobre a conservação de esperma antes de iniciar o tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Enquanto tomar Temomedac poderá sentir fadiga ou sonolência. Neste caso, não conduza nem utilize ferramentas, máquinas ou bicicletas até perceber como este medicamento o afeta (ver secção 4).

### **Temomedac contém lactose**

Temomedac contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **Temomedac contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### *Informação adicional sobre Temomedac 20 mg cápsulas*

O excipiente amarelo sunset FCF (E 110) presente nas cápsulas pode provocar reacções alérgicas.

## **3. Como tomar Temomedac**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### Dose e duração do tratamento

O seu médico determinará qual a dose correcta de Temomedac que deverá tomar, com base no seu tamanho (altura e peso) e no facto de ter ou não um tumor recorrente e já ter sido submetido a um tratamento de quimioterapia no passado.

Antes e/ou depois de tomar Temomedac, pode ter de tomar outros medicamentos (anti-eméticos) para evitar ou controlar as náuseas e os vómitos.

### Doentes com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticados:

Se é um doente recentemente diagnosticado, o tratamento vai decorrer em duas fases:

- primeiro o tratamento simultaneamente com radioterapia (fase concomitante)
- seguido de tratamento apenas com Temomedac (fase de monoterapia).

Durante a fase concomitante, o seu médico iniciará o Temomedac numa dose de 75 mg/m<sup>2</sup> (dose usual). Irá tomar esta dose todos os dias durante 42 dias (até 49 dias) em associação com a radioterapia. A dose de Temomedac poderá sofrer um atraso ou ser suspensa, com base nas contagens das suas células do sangue e na maneira como tolera o seu medicamento durante a fase concomitante. Uma vez terminada a terapêutica por radiação, irá interromper o tratamento durante 4 semanas. Isto dará oportunidade ao seu organismo para recuperar. Em seguida, iniciará a fase de monoterapia.

Durante a fase de monoterapia, a dose e a forma como toma Temomedac vão ser diferentes. O seu médico irá determinar a sua dose exacta. Podem existir até 6 períodos (ciclos) de tratamento. Cada um tem a duração de 28 dias. Irá tomar a sua nova dose de Temomedac sozinha uma vez por dia durante os primeiros 5 dias (“dias de toma”) de cada ciclo.

A primeira dose será de 150 mg/m<sup>2</sup>. De seguida terá 23 dias sem Temomedac. Isto totaliza um ciclo de tratamento de 28 dias.

Depois do Dia 28, iniciar-se-á o ciclo seguinte. Irá tomar Temomedac novamente uma vez por dia durante 5 dias seguindo-se 23 dias sem Temomedac. Com base nas contagens das suas células do sangue e na maneira como tolera o seu medicamento durante cada ciclo de tratamento, a dose de Temomedac poderá ser ajustada, ou a sua administração sofrer um atraso ou ser suspensa.

Doentes com tumores recorrentes ou que pioraram (glioma maligno, tais como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico) que tomem apenas Temomedac:

Cada ciclo de tratamento com Temomedac tem a duração de 28 dias.

Irá tomar apenas Temomedac uma vez por dia, durante os primeiros 5 dias. Esta dose diária irá depender do facto de já ter recebido quimioterapia antes ou não.

Se não tiver sido previamente tratado com quimioterapia, a sua primeira dose de Temomedac será de 200 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia, durante os primeiros 5 dias. Se tiver sido previamente tratado com quimioterapia, a sua primeira dose de Temomedac será de 150 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia, durante os primeiros 5 dias.

Seguidamente terá 23 dias sem Temomedac. Isto totaliza um ciclo de tratamento de 28 dias.

Após o Dia 28 iniciar-se-á o ciclo seguinte. Irá receber Temomedac novamente uma vez por dia durante 5 dias, seguindo-se 23 dias sem Temomedac.

Antes de cada novo ciclo de tratamento, irá fazer análises ao sangue para verificar se a dose de Temomedac deve ser ajustada. Dependendo dos resultados das suas análises ao sangue, o seu médico poderá ajustar a dose para o ciclo seguinte.

Como tomar Temomedac

Tome a dose prescrita de Temomedac uma vez por dia, de preferência à mesma hora todos os dias.

Tome as cápsulas com o estômago vazio; por exemplo, pelo menos uma hora antes da hora a que pretende tomar o pequeno-almoço. Engula a(s) cápsula(s) inteiras com um copo de água. Não abra, esmague nem mastigue as cápsulas. Se uma cápsula estiver danificada, evite o contacto do pó com a pele, olhos ou nariz. Caso exista contacto acidental com os seus olhos ou nariz, lave essa zona com água.

Dependendo da dose prescrita, poderá ter de tomar mais de uma cápsula ao mesmo tempo, eventualmente com dosagens (conteúdo de substância activa, em mg) diferentes. A cor da cápsula difere para cada dosagem (ver tabela em baixo).

Dosagem	Cor/marcações
Temomedac 5 mg	duas riscas de tinta verde na tampa e com “T 5 mg” de tinta verde no corpo
Temomedac 20 mg	riscas de tinta laranja na tampa e com “T 20 mg” em tinta laranja no corpo
Temomedac 100 mg	duas riscas de tinta rosa na tampa e com “T 100 mg” em tinta rosa no corpo
Temomedac 140 mg	duas riscas de tinta azul na tampa e com “T 140 mg” em tinta azul no corpo
Temomedac 180 mg	duas riscas de tinta vermelha na tampa e com “T 180 mg” em tinta vermelha no corpo
Temomedac 250 mg	duas riscas de tinta preta na tampa e com “T 250 mg” em tinta preta no corpo

Deve assegurar-se que compreende na totalidade e se recorda do seguinte:

- quantas cápsulas de cada dosagem necessita de tomar em cada dia de toma. Peça ao seu médico ou farmacêutico para escrever (incluindo a cor).
- que dias são os seus dias de toma.

Reveja a dose com o seu médico de cada vez que inicia um novo ciclo, pois poderá ser diferente do último ciclo.

Tomar Temomedac sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Erros na forma como toma este medicamento podem ter consequências graves para a saúde.

#### **Se tomar mais Temomedac do que deveria**

Se acidentalmente tomar mais cápsulas de Temomedac do que as recomendadas, contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico u enfermeiro.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Temomedac**

Tome a dose que se esqueceu o mais cedo possível, ainda no próprio dia. Caso tenha passado um dia inteiro, consulte o seu médico. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar, a não ser por indicação do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte o seu médico **imediatamente** se ocorrer qualquer das seguintes situações:

- uma reacção alérgica (hipersensibilidade) grave (urticária, sibilos ou outro tipo de dificuldade na respiração),
- hemorragia não controlada,
- ataques (convulsões),
- febre,
- arrepios,
- forte dor de cabeça que não desaparece.

O tratamento com Temomedac pode reduzir o número de certos tipos de células sanguíneas. Tal poderá provocar um aumento de equimoses ou hemorragias, anemia (uma diminuição de glóbulos vermelhos), febre e uma diminuição da resistência às infecções. A redução de células do sangue é geralmente transitória. Nalguns casos poderá ser prolongada e levar a uma forma muito grave de anemia (anemia aplástica). O seu médico pedirá, regularmente, análises ao seu sangue para detetar quaisquer alterações e decidirá se será necessário qualquer tratamento específico. Em alguns casos, a dose de Temomedac será reduzida ou suspensa.

Outros efeitos secundários que têm sido comunicados estão listados abaixo:

**Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas) são:**

- perda de apetite, dificuldade em falar, dor de cabeça
- vômito, náuseas, diarreia, obstipação
- erupção cutânea, perda de cabelo
- cansaço

**Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas) são:**

- infecções, infecções orais
- redução do número de células do sangue (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia)
- reação alérgica
- aumento do açúcar no sangue
- falhas de memória, depressão, ansiedade, confusão, dificuldade em adormecer ou manter-se adormecido
- dificuldade de coordenação e de equilíbrio
- dificuldade de concentração, alterações no estado de consciência ou de alerta, esquecimento
- tonturas, sensibilidade alterada, sensação de formiguelo, tremores, paladar alterado
- perda parcial da visão, visão alterada, visão dupla, olhos doridos
- surdez, zumbido nos ouvidos, dor de ouvidos
- coágulo de sangue nos pulmões ou nas pernas, pressão arterial alta
- pneumonia, falta de ar, bronquite, tosse, inflamação dos seios nasais
- dor de estômago ou abdominal, estômago irritado/azia, dificuldade em engolir
- pele seca, comichão
- dano nos músculos, fraqueza muscular, dor muscular
- dor nas articulações, dor nas costas
- micção frequente, dificuldade em reter a urina
- febre, sintomas tipo gripe, dor, mal-estar, constipação ou gripe
- retenção de líquidos, pernas inchadas
- enzimas do fígado aumentadas
- perda de peso, aumento de peso
- lesão por radiação

**Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) são:**

- infecções no cérebro (meningoencefalite herpética) incluindo casos fatais
- infecções novas ou reativadas por citomegalovírus
- infecções de feridas
- infecções reativadas pelo vírus da hepatite B
- cancros secundários incluindo leucemia
- diminuição do número de células do sangue (pancitopenia, anemia, leucopenia)
- manchas vermelhas debaixo da pele
- diabetes insípida (os sintomas incluem aumento da micção e sensação de sede), baixos níveis de potássio no sangue
- alterações do humor, alucinações
- paralisia parcial, alteração do olfato
- olhos secos
- insuficiência auditiva, infecção do ouvido médio
- palpitações (quando sente o bater do coração), afrontamentos
- estômago inchado, dificuldade em controlar os movimentos intestinais, hemorroidas, boca seca
- hepatite e lesão no fígado (incluindo falência do fígado fatal), colestase, bilirrubina aumentada
- bolhas no corpo ou na boca, descamação da pele, erupção da pele, vermelhidão dolorosa da pele, erupção grave com inchaço da pele (incluindo palmas das mãos e dos pés)
- aumento da sensibilidade da pele ao sol, urticária, aumento da sudorese, alteração da cor da pele
- dificuldade em urinar
- hemorragia vaginal, irritação vaginal, períodos menstruais ausentes ou abundantes, dor no peito, impotência sexual
- calafrios, inchaço na face, descoloração da língua, sede, alterações nos dentes

## **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Temomedac**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças, de preferência num armário fechado. A ingestão acidental pode ser letal para as crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Manter o frasco bem fechado.

Informe o seu farmacêutico se detectar qualquer alteração no aspecto das cápsulas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Temomedac**

- A substância ativa é temozolomida.  
*Temomedac 5 mg cápsulas:* Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida.  
*Temomedac 20 mg cápsulas:* Cada cápsula contém 20 mg de temozolomida.  
*Temomedac 100 mg cápsulas:* Cada cápsula contém 100 mg de temozolomida.  
*Temomedac 140 mg cápsulas:* Cada cápsula contém 140 mg de temozolomida.  
*Temomedac 180 mg cápsulas:* Cada cápsula contém 180 mg de temozolomida.  
*Temomedac 250 mg cápsulas:* Cada cápsula contém 250 mg de temozolomida.
- Os outros componentes são:
  - o *Conteúdo da cápsula:* lactose anidra, carboximetilamido sódico Tipo A, sílica coloidal anidra, ácido tartárico, ácido esteárico (ver secção 2 “Temomedac contém lactose”).
  - o *Cápsula (incluindo a tinta de impressão):*  
*Temomedac 5 mg cápsulas:* gelatina, dióxido de titânio (E 171), shelllac, propilenoglicol, laca de alumínio de indigotina (E 132), óxido de ferro amarelo (E 172).  
*Temomedac 20 mg cápsulas:* gelatina, dióxido de titânio (E 171), shelllac, propilenoglicol, laca de alumínio amarelo sunset FCF (E 110).  
*Temomedac 100 mg cápsulas:* gelatina, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro vermelho (E 172), shelllac, propilenoglicol, óxido de ferro amarelo (E 172).  
*Temomedac 140 mg cápsulas:* gelatina, dióxido de titânio (E 171), shelllac, propilenoglicol, laca de alumínio de indigotina (E 132).  
*Temomedac 180 mg cápsulas:* gelatina, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro vermelho (E 172), shelllac, propilenoglicol.  
*Temomedac 250 mg cápsulas:* gelatina, dióxido de titânio (E 171), shelllac, propilenoglicol, óxido de ferro preto (E 172).

## **Qual o aspeto de Temomedac e conteúdo da embalagem**

*Temomedac 5 mg cápsulas* têm um corpo e a tampa branco opaco com duas riscas de tinta verde na tampa e com “T 5 mg” de tinta verde no corpo.

*Temomedac 20 mg cápsulas* têm corpo e a tampa branco opaco com duas riscas de tinta laranja na tampa e com “T 20 mg” em tinta laranja no corpo.

*Temomedac 100 mg cápsulas* têm corpo e a tampa branco opaco com duas riscas de tinta rosa na tampa e com “T 100 mg” em tinta rosa no corpo.

*Temomedac 140 mg cápsulas* têm corpo e a tampa branco opaco com duas riscas de tinta azul na tampa e com “T 140 mg” em tinta azul no corpo.

*Temomedac 180 mg cápsulas* têm corpo e a tampa branco opaco com duas riscas de tinta vermelha na tampa e com “T 180 mg” em tinta vermelha no corpo.

*Temomedac 250 mg cápsulas* têm corpo e a tampa branco opaco com duas riscas de tinta preta na tampa e com “T 250 mg” em tinta preta no corpo.

As cápsulas para administração oral estão disponíveis em frascos de vidro âmbar contendo 5 ou 20 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemanha

## **Este folheto foi revisto pela última vez em**

## **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.