

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida Teva 5 mg cápsulas
Temozolomida Teva 20 mg cápsulas
Temozolomida Teva 100 mg cápsulas
Temozolomida Teva 140 mg cápsulas
Temozolomida Teva 180 mg cápsulas
Temozolomida Teva 250 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Temozolomida Teva 5 mg cápsulas
Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 87 mg de lactose.

Temozolomida Teva 20 mg cápsulas
Cada cápsula contém 20 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 72 mg de lactose e amarelo sunset FCF (E110).

Temozolomida Teva 100 mg cápsulas
Cada cápsula contém 100 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 84 mg de lactose.

Temozolomida Teva 140 mg cápsulas
Cada cápsula contém 140 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 117 mg de lactose.

Temozolomida Teva 180 mg cápsulas
Cada cápsula contém 180 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 150 mg de lactose.

Temozolomida Teva 250 mg cápsulas
Cada cápsula contém 250 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 209 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Temozolomida Teva 5 mg cápsulas

As 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. Cada cápsula tem aproximadamente 16 mm de comprimento.

Temozolomida Teva 20 mg cápsulas

As cápsulas 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. Cada cápsula tem aproximadamente 18 mm de comprimento.

Temozolomida Teva 100 mg cápsulas

As cápsulas 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. Cada cápsula tem aproximadamente 19,5 mm de comprimento.

Temozolomida Teva 140 mg cápsulas

As cápsulas 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. Cada cápsula tem aproximadamente 22 mm de comprimento.

Temozolomida Teva 180 mg cápsulas

As cápsulas 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. Cada cápsula tem aproximadamente 22 mm de comprimento.

Temozolomida Teva 250 mg cápsulas

As cápsulas 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. Cada cápsula tem aproximadamente 22 mm de comprimento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Teva 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

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

Pode ser administrada terapêutica antiemética (ver secção 4.4).

Posologia

Doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

Temozolomida Teva 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/m² durante 42 dias concomitantemente com radioterapia focal (60 Gy administrados em 30 frações). 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	≥ 0.5 e $< 1.5 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Número de plaquetas	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CCT - toxicidade não hematológica (exceto 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 (exceto 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/m² 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/m² desde que a CCT - toxicidade não hematológica para o Ciclo 1 seja de Grau ≤ 2 (exceto 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/m² diários durante os 5 dias iniciais de cada ciclo subsequente, exceto 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 ² /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 ^a	Suspender a TMZ
Contagem absoluta de neutrófilos	< 1.0 x 10 ⁹ /l	Ver nota de rodapé b
Número de plaquetas	< 50 x 10 ⁹ /l	Ver nota de rodapé b
CCT - Toxicidade não hematológica (exceto para alopecia, náuseas, vômitos)	CCT Grau 3	CCT Grau 4 ^b

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/m²) ainda provoca toxicidade inaceitável
- o mesmo Grau 3 de toxicidade não hematológica (exceto para alopecia, náuseas, vômitos) recorre 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/m², 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/m², uma vez por dia, que será aumentada no segundo ciclo para 200 mg/m², 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 afetada 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

Temozolomida Teva 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 ativa 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 reactivação de infeções

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

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.

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 ≤ 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 esteroides, devem ser cuidadosamente observados para deteção 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.

VHB

Foi reportado hepatite devido ao vírus da hepatite B (VHB), em alguns casos resultando em morte. Devem ser consultados especialistas na doença hepática antes do tratamento ser iniciado em doentes com serologia de hepatite B positiva (incluindo os com doença ativa). Durante o tratamento os doentes devem ser monitorizados e vigiados de forma adequada.

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 mieloide, têm sido notificados muito raramente (ver secção 4.8).

Terapêutica antiemética

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

A terapêutica antiemética pode ser administrada antes ou após a administração de TMZ.

Doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

Recomenda-se profilaxia antiemética 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 antiemética.

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, fenitoina 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 efetuar-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^2 , 150 mg/m^2 , e 200 mg/m^2 . A dose mínima recomendada é de 100 mg/m^2 .

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 espermatozoides antes do início do tratamento (ver secção 4.6).

Excipiente(s)

Lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

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

Temozolomida Teva 20 mg cápsulas

Amarelo sunset FCF (E110)

O excipiente amarelo sunset FCF (E110) presente nas cápsulas pode provocar reações 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 ativo, 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, Temozolomida Teva 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 recetores H2 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 afete 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 efetuados no rato e coelho tratados com 150 mg/ m² de TMZ, foi demonstrada teratogenicidade e/ou toxicidade fetal (ver secção 5.3). Temozolomida Teva 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 em risco de 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 tabulada de reações adversas

As reações adversas observadas em estudos clínicos e notificadas na utilização pós-comercialização da 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>	
Infeções e infestações	
Frequentes:	Infeções, herpes zoster, faringite ^a , candidíase oral
Pouco frequentes:	Infeção oportunista (incluindo PCP), sepsia [†] , meningoencefalite herpética [†] , infeção por CMV, reativação da infeção por CMV, vírus da hepatite B [†] , herpes simplex, reativação da infeção, infeção de ferida, gastroenterite ^b

<i>Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida</i>	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	
Pouco frequentes:	Síndrome mielodisplásica (MDS), neoplasias secundárias, incluindo leucemia mielóide
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Pouco frequentes:	Pancitopenia prolongada, anemia aplástica [†] , pancitopenia, petéquias
Doenças do sistema imunitário	
Frequentes:	Reação alérgica
Pouco frequentes:	Anafilaxia
Doenças endócrinas	
Frequentes:	Cushingóide ^c
Pouco frequentes:	Diabetes insípida
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes:	Anorexia
Frequentes:	Hiperglicemia
Pouco frequentes:	Hipocaliemia, fosfatase alcalina aumentada
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes:	Agitação, amnésia, depressão, ansiedade, confusão, insónia
Pouco frequentes:	Perturbação comportamental, labilidade emocional, alucinações, apatia
Doenças do sistema nervoso	
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 ^d , 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
Afeções oculares	
Frequentes:	Hemianopsia, visão turva, afeções visuais ^e , defeito do campo visual, diplopia, dor ocular
Pouco frequentes:	Redução da acuidade visual, olhos secos

<i>Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida</i>	
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes:	Surdez ^f , vertigens, acufenos, dor de ouvidos ^g
Pouco frequentes:	Perturbações auditivas, hipersensibilidade sonora, otite média
Cardiopatias	
Pouco frequentes:	Palpitações
Vasculopatias	
Frequentes:	Hemorragia, embolismo pulmonar, trombose venosa profunda, hipertensão
Pouco frequentes:	Hemorragia cerebral, rubor, afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes:	Pneumonia, dispneia, sinusite, bronquite, tosse, infecção do trato respiratório superior
Pouco frequentes:	Insuficiência respiratória [†] , pneumonite intersticial/pneumonite, fibrose pulmonar, congestão nasal
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Diarreia, obstipação, náuseas, vômito
Frequentes:	Estomatite, dor abdominal ^h , dispepsia, disfagia
Pouco frequentes:	Distensão abdominal, incontinência fecal, doenças gastrointestinais, hemorroidas, xerostomia
Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes:	Insuficiência hepática [†] , lesão hepática, hepatite, colestase, hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
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)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes:	Miopatia, fraqueza muscular, artralgia, dorsalgia, dor musculoesquelética, mialgia
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Polaquiúria, incontinência urinária

<i>Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida</i>	
Pouco frequentes:	Disúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes:	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorreia, vaginite, dor mamária, impotência
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Fadiga
Frequentes:	Febre, sintomas tipo gripe, astenia, mal-estar geral, dor, edema, edema periférico ⁱ
Pouco frequentes:	Quadro patológico agravado, arrepios, edema da face, descoloração da língua, sede, anomalia dentária
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes:	Aumento das enzimas hepáticas ^j , diminuição do peso, aumento de peso
Pouco frequentes:	Aumento da Gama-glutamyltransferase
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Frequentes:	Lesão por radiação ^k

^a Inclui faringite, faringite nasofaríngea, faringite estreptocócica

^b Inclui gastroenterite, gastroenterite viral

^c Inclui cushingóide, síndrome de Cushing

^d Inclui neuropatia, neuropatia periférica, polineuropatia, neuropatia periférica sensorial, neuropatia periférica motora

^e Inclui insuficiência visual, distúrbios oculares

^f Inclui surdez, surdez bilateral, surdez neurossensorial, surdez unilateral

^g Inclui dor de ouvidos, desconforto no ouvido

^h Inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, desconforto abdominal

ⁱ Inclui edema periférico, inchaço periférico

^j Inclui teste da função hepática aumentada, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, enzimas hepáticas aumentadas

^k Inclui lesão por radiação, lesão cutânea por radiação

[†] 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/ m² (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 X03

Mecanismo de ação

A temozolomida é um fármaco triazeno, que sofre uma rápida conversão química, a um pH fisiológico, no ativo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). Pensa-se que a citotoxicidade da MTIC seja atribuída, principalmente, à alquilação na posição O6 da guanina, verificando-se

também alquilação adicional na posição N7. 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/m²) 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/m²) 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).

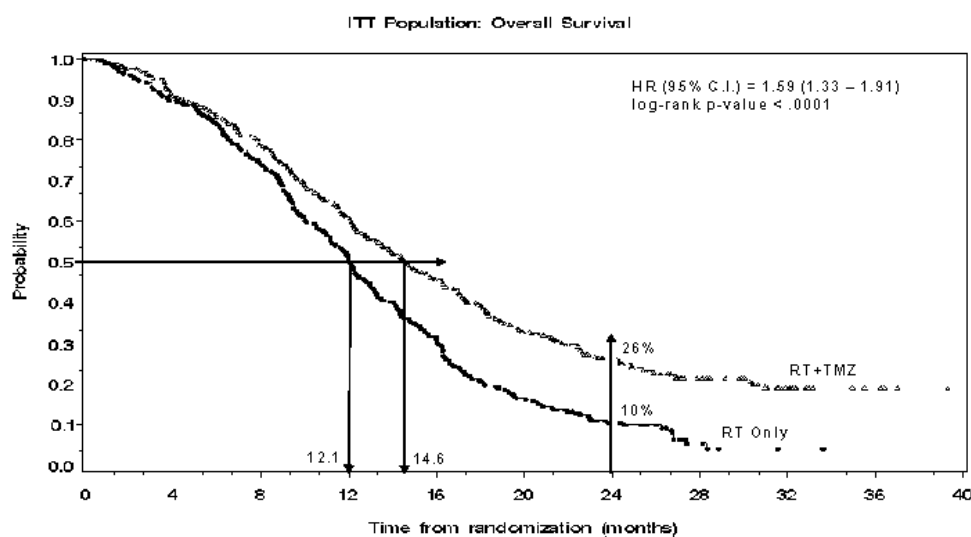


Figura 1 Curvas Kaplan-Meier para a sobrevida global (população em Intenção de Tratar)

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] ≥ 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 que o outro correspondeu a um ensaio ativo 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 RMNs 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 objetiva (ORR) com base em RMNs ascendeu a 8 %.

No ensaio ativo controlado com distribuição aleatória, a PFS aos 6 meses foi significativamente maior com a TMZ do que com a procarbazina (21 % vs 8 %, respetivamente – $p = 0,008$, Qui-quadrado), sendo a mediana da PFS de 2,89 e 1,88 meses, respetivamente ($p = 0,0063$, postos logarítmicos). A mediana da sobrevida foi de 7,34 e 5,66 meses para a TMZ e para a procarbazina, respetivamente ($p = 0,33$, 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 prospetivo, 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 ativa, 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 biosíntese de purina e ácido nucleico, e em metilhidrazina, que se pensa ser a espécie ativa alquilante. Pensa-se que a citotoxicidade da MTIC se deve principalmente à alquilação do ADN maioritariamente nas posições O^6 e N^7 da guanina. A exposição à MTIC e à AIC é, respetivamente, 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 ^{14}C , a excreção fecal média de ^{14}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 interatue 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 detetada 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 semivida plasmática ($t_{1/2}$) é de, aproximadamente, 1,8 horas. A mais importante via de eliminação de ^{14}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-aminoimidazol4-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 semivida 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/m² 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, exceto 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 cromossômica 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

Glicolato de amido sódico Tipo A

Silíca coloidal anidra

Ácido tartárico

Ácido esteárico

Cápsula

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Temozolomida Teva 5 mg cápsulas

Tinta de impressão

Shellac

Propilenoglicol

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Laca de alumínio de indigotina (E132)

Temozolomida Teva 20 mg cápsulas

Tinta de impressão

Shellac

Propilenoglicol

Dióxido de titânio (E171)

Laca de alumínio amarelo sunset FCF (E110)

Temozolomida Teva 100 mg cápsulas

Tinta de impressão

Shellac

Propilenoglicol

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Dióxido de titânio (E171)

Temozolomida Teva 140 mg cápsulas

Tinta de impressão

Shellac
Propilenoglicol
Laca de alumínio de indigotina (E132)

Temozolomida Teva 180 mg cápsulas

Tinta de impressão

Shellac
Propilenoglicol
Óxido de ferro vermelho (E172)

Temozolomida Teva 250 mg cápsulas

Tinta de impressão

Shellac
Óxido de ferro vermelho (E172)
Propilenoglicol
Hidróxido de amónia (E527)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro âmbar com fecho de rosca 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 Temozolomida Teva 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 da vista e do alcance 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holanda

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

EU/1/09/606/001-012

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

Data da primeira autorização: 28 de janeiro de 2010
Data da última renovação: 26 de agosto de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível 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 RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

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

NerPharMa S.r.l.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Itália

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustauer Straße 378
93055 Regensburg
Alemanha

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80,
31-546 Kraków
Polónia

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de {xx} meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar RPS para este medicamento de acordo com os requisitos 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. Esta lista encontra-se publicada 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**

Temozolomida Teva 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

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holanda

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

EU/1/09/606/001 5 cápsulas
EU/1/09/606/002 20 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Temozolomida Teva 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**

Temozolomida Teva 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 (E110). 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

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holanda

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

EU/1/09/606/003 5 cápsulas
EU/1/09/606/004 20 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Temozolomida Teva 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**

Temozolomida Teva 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

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holanda

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

EU/1/09/606/005 5 cápsulas
EU/1/09/606/006 20 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Temozolomida Teva 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**

Temozolomida Teva 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

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holanda

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

EU/1/09/606/007 5 cápsulas
EU/1/09/606/008 20 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Temozolomida Teva 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**

Temozolomida Teva 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

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holanda

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

EU/1/09/606/009 5 cápsulas
EU/1/09/606/010 20 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Temozolomida Teva 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**

Temozolomida Teva 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

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holanda

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

EU/1/09/606/011 5 cápsulas
EU/1/09/606/012 20 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Temozolomida Teva 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

Temozolomida Teva 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

Lot

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

Temozolomida Teva 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

Lot

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

Temozolomida Teva 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

Lot

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

Temozolomida Teva 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

Lot

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

Temozolomida Teva 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

Lot

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

Temozolomida Teva 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

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 cápsulas
20 cápsulas

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Temozolomida Teva 5 mg cápsulas
Temozolomida Teva 20 mg cápsulas
Temozolomida Teva 100 mg cápsulas
Temozolomida Teva 140 mg cápsulas
Temozolomida Teva 180 mg cápsulas
Temozolomida Teva 250 mg cápsulas

temozolomida

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

1. O que é Temozolomida Teva e para que é utilizado

Temozolomida Teva contém um medicamento chamado temozolomida. Este medicamento é um agente antitumoral.

Temozolomida Teva é indicado para o tratamento de formas específicas de tumores cerebrais:

- em adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado. Inicialmente o Temozolomida Teva 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. Temozolomida Teva é utilizado nestes tumores caso demonstrem recorrência ou progressão após uma terapêutica padrão.

2. O que precisa de saber antes de tomar Temozolomida Teva

Não tome Temozolomida Teva

- se tem alergia à temozolomida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se já teve qualquer reação alérgica à dacarbazina (um medicamento contra o cancro, por vezes chamado DTIC). Os sinais de reação 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 (mielosupressão), tais como o número de glóbulos brancos e de plaquetas. Estas células do sangue são importantes para combater infeções 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 Temozolomida Teva

- 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 Temozolomida Teva durante o regime de 42 dias, em associação com o tratamento por radioterapia. Neste caso, o seu médico 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 Temozolomida Teva 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 Temozolomida Teva.
- será regularmente submetido a análises ao sangue durante o tratamento para vigiar os efeitos indesejáveis de Temozolomida Teva 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 vómitos que são efeitos indesejáveis muito comuns do Temozolomida Teva (Ver secção 4), o seu médico poderá prescrever-lhe um medicamento (um antiemético) que o ajude a evitar os vómitos.
- se vomitar frequentemente antes ou durante o tratamento, pergunte ao seu médico qual a melhor altura para tomar Temozolomida Teva 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, nódoas negras ou hemorragias (perdas de sangue).
- se sofre de problemas no fígado ou nos rins, a sua dose de Temozolomida Teva 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 Temozolomida Teva por crianças com idade superior a 3 anos é limitada.

Outros medicamentos e Temozolomida Teva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou 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 Temozolomida Teva 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 Temozolomida Teva e pelo menos durante 6 meses após o fim do tratamento.

Deve parar de amamentar durante o tratamento com Temozolomida Teva.

Fertilidade masculina

Temozamida Teva 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 Temozolomida Teva 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).

Temozolomida Teva contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Temozolomida Teva contém sódio

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

Temozolomida Teva 20 mg cápsulas contém amarelo sunset FCF (E110)

O excipiente laca de alumínio amarelo sunset FCF (E110) também está incluído na cápsula de Temozolomida Teva 20 mg Cápsulas e pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar Temozolomida Teva

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 correta de Temozolomida Teva 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 Temozolomida Teva, pode ter de tomar outros medicamentos (antieméticos) 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 Temozolomida Teva (fase de monoterapia).

Durante a fase concomitante, o seu médico iniciará o Temozolomida Teva numa dose de 75 mg/m² (dose usual). Irá tomar esta dose todos os dias durante 42 dias (até 49 dias) em associação com a radioterapia. A dose de Temozolomida Teva 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 Temozolomida Teva vão ser diferentes. O seu médico irá determinar a sua dose exata. Podem existir até 6 períodos (ciclos) de tratamento. Cada um tem a duração de 28 dias. Irá tomar a sua nova dose de Temozolomida Teva sozinha uma vez por dia durante os primeiros 5 dias (“dias de toma”) de cada ciclo.

A primeira dose será de 150 mg/m². De seguida terá 23 dias sem Temozolomida Teva. Isto totaliza um ciclo de tratamento de 28 dias.

Depois do Dia 28, iniciar-se-á o ciclo seguinte. Irá tomar Temozolomida Teva novamente uma vez por dia durante 5 dias seguindo-se 23 dias sem Temozolomida Teva. 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 Temozolomida Teva 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 Temozolomida Teva:

Cada ciclo de tratamento com Temozolomida Teva tem a duração de 28 dias.

Irá tomar apenas Temozolomida Teva 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 Temozolomida Teva será de 200 mg/m² uma vez por dia, durante os primeiros 5 dias. Se tiver sido previamente tratado com quimioterapia, a sua primeira dose de Temozolomida Teva será de 150 mg/m² uma vez por dia, durante os primeiros 5 dias.

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

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

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

Como tomar Temozolomida Teva

Tome a dose prescrita de Temozolomida Teva 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 ativa, em mg) diferentes. A cor da cápsula difere para cada dosagem (ver tabela em baixo).

Dosagem	Cor/marcações
Temozolomida Teva 5 mg	duas riscas de tinta verde na tampa e com “T 5 mg” de tinta verde no corpo
Temozolomida Teva 20 mg	riscas de tinta laranja na tampa e com “T 20 mg” em tinta laranja no corpo
Temozolomida Teva 100 mg	duas riscas de tinta rosa na tampa e com “T 100 mg” em tinta rosa no corpo
Temozolomida Teva 140 mg	duas riscas de tinta azul na tampa e com “T 140 mg” em tinta azul no corpo
Temozolomida Teva 180 mg	duas riscas de tinta vermelha na tampa e com “T 180 mg” em tinta vermelha no corpo
Temozolomida Teva 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 Temozolomida Teva 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 Temozolomida Teva do que deveria

Se acidentalmente tomar mais cápsulas de Temozolomida Teva do que as recomendadas, contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar Temozolomida Teva

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 reação 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 Temozolomida Teva 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 Temozolomida Teva será reduzida ou suspensa.

Outros efeitos indesejáveis que têm sido comunicados estão listados abaixo:

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

- infeções, infeções 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 formigueiro, 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 indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) são:

- infeções no cérebro (meningoencefalite herpética) incluindo casos fatais
- infeções de feridas
- infeções novas ou reativadas por citomegalovírus
- infeções 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
- 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
- olhos secos

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 Temozolomida Teva

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 após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem.

Não conservar acima de 30°C.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Informe o seu farmacêutico se detetar qualquer alteração no aspeto 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 Temozolomida Teva

A substância ativa é temozolomida.

Temozolomida Teva 5 mg cápsulas: Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida.

Temozolomida Teva 20 mg cápsulas: Cada cápsula contém 20 mg de temozolomida.

Temozolomida Teva 100 mg cápsulas: Cada cápsula contém 100 mg de temozolomida.

Temozolomida Teva 140 mg cápsulas: Cada cápsula contém 140 mg de temozolomida.

Temozolomida Teva 180 mg cápsulas: Cada cápsula contém 180 mg de temozolomida.

Temozolomida Teva 250 mg cápsulas: Cada cápsula contém 250 mg de temozolomida.

Os outros componentes são:

Conteúdo da cápsula:

lactose, sílica coloidal anidra, carboximetilamido sódico Tipo A, ácido tartárico, ácido esteárico (ver secção 2 “Temozolomida Teva contém lactose”).

Invólucro da cápsula

Temozolomida Teva 5 mg cápsulas (incluindo a tinta de impressão):

gelatina, dióxido de titânio (E171), shellac, propilenoglicol, laca de alumínio de indigotina (E132), óxido de ferro amarelo (E172).

Temozolomida Teva 20 mg cápsulas (incluindo a tinta de impressão):

gelatina, dióxido de titânio (E171), shellac, propilenoglicol, laca de alumínio amarelo sunset FCF (E110).

Temozolomida Teva 100 mg cápsulas (incluindo a tinta de impressão):

gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), shellac, propilenoglicol, óxido de ferro amarelo (E172).

Temozolomida Teva 140 mg cápsulas (incluindo a tinta de impressão):

gelatina, dióxido de titânio (E171), shellac, propilenoglicol, laca de alumínio de indigotina (E132).

Temozolomida Teva 180 mg cápsulas (incluindo a tinta de impressão):

gelatina, dióxido de titânio (E171), shellac, propilenoglicol, óxido de ferro vermelho (E172).

Temozolomida Teva 250 mg cápsulas (incluindo a tinta de impressão):

gelatina, dióxido de titânio (E171), shellac, propilenoglicol, óxido de ferro preto (E172), hidróxido de amônia (E527).

Qual o aspeto de Temozolomida Teva e conteúdo da embalagem

Temozolomida Teva 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. Cada cápsula tem aproximadamente 16 mm de comprimento.

Temozolomida Teva 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. Cada cápsula tem aproximadamente 18 mm de comprimento.

Temozolomida Teva 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. Cada cápsula tem aproximadamente 19,5 mm de comprimento.

Temozolomida Teva 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. Cada cápsula tem aproximadamente 22 mm de comprimento.

Temozolomida Teva 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. Cada cápsula tem aproximadamente 22 mm de comprimento.

Temozolomida Teva 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. Cada cápsula tem aproximadamente 22 mm de comprimento.

As cápsulas 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holanda

Fabricante

NerPharMa S.r.l.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Itália

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustauer Straße 378
93055 Regensburg
Alemanha

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80,
31-546 Kraków
Polónia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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>.