

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### 5 mg cápsulas

Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida (temozolomide).

### Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 132,8 mg de lactose anidra.

### 20 mg cápsulas

Cada cápsula contém 20 mg de temozolomida (temozolomide).

### Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 182,2 mg de lactose anidra.

### 100 mg cápsulas

Cada cápsula contém 100 mg de temozolomida (temozolomide).

### Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 175,7 mg de lactose anidra.

### 140 mg cápsulas

Cada cápsula contém 140 mg de temozolomida (temozolomide).

### Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 246 mg de lactose anidra.

### 180 mg cápsulas

Cada cápsula contém 180 mg de temozolomida (temozolomide).

### Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 316,3 mg de lactose anidra.

### 250 mg cápsulas

Cada cápsula contém 250 mg de temozolomida (temozolomide).

### Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 154,3 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

#### 5 mg cápsula

As cápsulas têm um corpo branco opaco, uma cabeça verde opaca e são impressas com tinta preta. A cabeça é impressa com “TEMODAL”. O corpo é impresso com “5 mg”, o logotipo Schering-Plough e duas riscas.

#### 20 mg cápsula

As cápsulas têm um corpo branco opaco, uma cabeça amarela opaca e são impressas com tinta preta. A cabeça é impressa com “TEMODAL”. O corpo é impresso com “20 mg”, o logotipo Schering-Plough e duas riscas.

#### 100 mg cápsula

As cápsulas têm um corpo branco opaco, uma cabeça cor-de-rosa opaca e são impressas com tinta preta. A cabeça é impressa com “TEMODAL”. O corpo é impresso com “100 mg”, o logotipo Schering-Plough e duas riscas.

#### 140 mg cápsula

As cápsulas têm um corpo branco opaco, uma cabeça azul e são impressas com tinta preta. A cabeça é impressa com “TEMODAL”. O corpo é impresso com “140 mg”, o logotipo Schering-Plough e duas riscas.

#### 180 mg cápsula

As cápsulas têm um corpo branco opaco, uma cabeça laranja opaca e são impressas com tinta preta. A cabeça é impressa com “TEMODAL”. O corpo é impresso com “180 mg”, o logotipo Schering-Plough e duas riscas.

#### 250 mg cápsula

As cápsulas têm um corpo e uma cabeça brancos opacos e são impressas com tinta preta. A cabeça é impressa com “TEMODAL”. O corpo é impresso com “250 mg”, o logotipo Schering-Plough e duas riscas.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

Temodal 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**

Temodal 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*

Temodal 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 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.

<i>Tabela 1. Interrupção ou suspensão da administração de TMZ durante a fase concomitante com radioterapia e TMZ</i>		
Toxicidade	Interrupção da TMZ <sup>a</sup>	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 (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/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  $\leq 2$  (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/m<sup>2</sup> 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.

<i>Tabela 2. Níveis posológicos de TMZ para o tratamento em monoterapia</i>		
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 (exceto 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 (exceto 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 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

Temodal 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 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).

#### *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  $\leq 1$ .

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 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.

#### *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.

#### *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, 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 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<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 espermatozoides antes do início do tratamento (ver secção 4.6).

### Lactose

Este medicamento contém 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”.

## **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  $C_{max}$  e uma diminuição de 9 % da área sob a curva (AUC).

Uma vez que não se pode excluir que a alteração da  $C_{max}$  é clinicamente significativa, Temodal 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  $H_2$  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 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/m<sup>2</sup> de TMZ, foi demonstrada teratogenicidade e/ou toxicidade fetal (ver secção 5.3). Temodal 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

<i>Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida</i>	
<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, infecção 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 sistêmicos (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

*Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida*

<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 assuma 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 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).

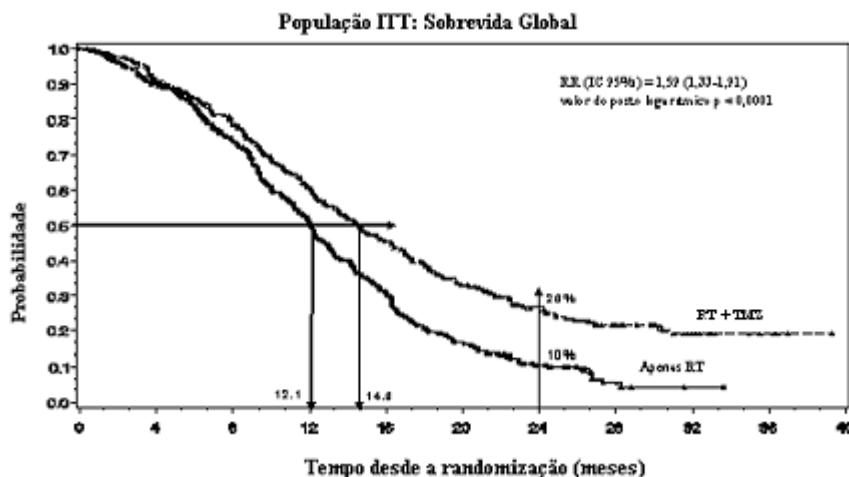


Figura 1 Curvas Kaplan-Meier para a sobrevida global (população em Intenção de Tratar)

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 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 procarbazona ( $p = < 0,01$  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 biossíntese de purina e ácido nucleico, e em metil-hidrazina, 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<sup>6</sup> e N<sup>7</sup> 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 <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 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 <sup>14</sup>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 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/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, 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 cromossómica realizado em Linfócitos do Sangue Periférico Humano (HPBL) revelaram uma resposta positiva de mutagenicidade.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### 5 mg cápsulas

##### Conteúdo da cápsula:

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

##### Invólucro da cápsula:

gelatina,  
dióxido de titânio (E 171),  
laurilsulfato de sódio,  
óxido de ferro amarelo (E 172),



carmim de índigo (E 132).

Impressão:

goma laca,  
propilenoglicol (E 1520),  
água purificada,  
hidróxido de amônio,  
hidróxido de potássio,  
óxido de ferro preto (E 172).

20 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

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

Invólucro da cápsula:

gelatina,  
dióxido de titânio (E 171),  
laurilsulfato de sódio,  
óxido de ferro amarelo (E 172).

Impressão:

goma laca,  
propilenoglicol (E 1520),  
água purificada,  
hidróxido de amônio,  
hidróxido de potássio,  
óxido de ferro preto (E 172).

100 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

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

Invólucro da cápsula:

gelatina,  
dióxido de titânio (E 171),  
laurilsulfato de sódio,  
óxido vermelho de ferro (E 172).

Impressão:

goma laca,  
propilenoglicol (E 1520),  
água purificada,  
hidróxido de amônio,  
hidróxido de potássio,  
óxido de ferro preto (E 172).

140 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

lactose anidra,

silica coloidal anidra,  
glicolato de amido sódico tipo A,  
ácido tartárico,  
ácido esteárico.

Invólucro da cápsula:

gelatina,  
dióxido de titânio (E 171),  
laurilsulfato de sódio,  
carmim de índigo (E 132).

Impressão:

goma laca,  
propilenoglicol (E 1520),  
água purificada,  
hidróxido de amônio,  
hidróxido de potássio,  
óxido de ferro preto (E 172).

180 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

lactose anidra,  
silica coloidal anidra,  
glicolato de amido sódico tipo A,  
ácido tartárico,  
ácido esteárico.

Invólucro da cápsula:

gelatina,  
dióxido de titânio (E 171),  
laurilsulfato de sódio,  
óxido de ferro amarelo (E 172),  
óxido vermelho de ferro (E 172).

Impressão:

goma laca,  
propilenoglicol (E 1520),  
água purificada,  
hidróxido de amônio,  
hidróxido de potássio,  
óxido de ferro preto (E 172).

250 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

lactose anidra,  
silica coloidal anidra,  
glicolato de amido sódico tipo A,  
ácido tartárico,  
ácido esteárico.

Invólucro da cápsula:

gelatina,  
dióxido de titânio (E 171),  
laurilsulfato de sódio.

Impressão:

goma laca,

propilenoglicol (E 1520),  
água purificada,  
hidróxido de amónio,  
hidróxido de potássio,  
óxido de ferro preto (E 172).

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

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

As saquetas são compostas por polietileno linear de baixa densidade (camada interior), alumínio e tereftalato de polietileno.

Cada saqueta contém 1 cápsula e é dispensada numa cartonagem de cartão.

A embalagem contém 5 ou 20 cápsulas, seladas individualmente em saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

As cápsulas não devem ser abertas. No caso de uma cápsula se danificar, o contacto do seu conteúdo em pó com a pele ou com as mucosas deve ser evitado. Em caso de Temodal entrar em contacto com a pele ou as mucosas, deverá lavar imediata e meticulosamente com água e sabão.

Os doentes devem ser aconselhados a manter as cápsulas fora do alcance e da vista das crianças, de preferência num armário fechado. A ingestão accidental pode ser letal para as crianças.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

5 mg cápsulas

EU/1/98/096/024

EU/1/98/096/025

20 mg cápsulas

EU/1/98/096/013

EU/1/98/096/014

100 mg cápsulas

EU/1/98/096/015

EU/1/98/096/016

140 mg cápsulas

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

180 mg cápsulas

EU/1/98/096/019

EU/1/98/096/020

250 mg cápsulas

EU/1/98/096/021

EU/1/98/096/022

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

Data da primeira autorização: 26 de janeiro de 1999

Data da última renovação: 17 de dezembro de 2008

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de temozolomida.

Após a reconstituição, 1 ml de solução para perfusão contém 2,5 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis contém 55,2 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.

Pó branco.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Temodal 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

Temodal 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*

Temodal 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 numa dose diária de 75 mg/m<sup>2</sup> 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 ou suspensa durante a fase concomitante de acordo com os critérios de toxicidade hematológicos e não hematológicos, tal como referido na Tabela 1.

<i>Tabela 1. Interrupção ou suspensão da administração de TMZ durante a fase concomitante com radioterapia e TMZ</i>		
Toxicidade	Interrupção da TMZ <sup>a</sup>	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 (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  $150 \text{ mg/m}^2$  uma vez por dia durante 5 dias, seguindo-se 23 dias sem tratamento. No início do Ciclo 2 a dose é aumentada para  $200 \text{ mg/m}^2$  desde que a CCT - toxicidade não hematológica para o Ciclo 1 seja de Grau  $\leq 2$  (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  $200 \text{ mg/m}^2$  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 suspensa de acordo com a Tabela 3.

<i>Tabela 2. Níveis posológicos de TMZ para o tratamento em monoterapia</i>		
Nível Posológico	Dose de TMZ ( $\text{mg/m}^2/\text{dia}$ )	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	$< 1,0 \times 10^9/l$	Ver nota de rodapé b
Número de plaquetas	$< 50 \times 10^9/l$	Ver nota de rodapé b
CCT - toxicidade Não Hematológica (exceto 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 (exceto para alopecia, náuseas, vômitos) recorre após a redução da dose.

#### Doentes adultos e pediátricos com 3 ou mais anos de idade, 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 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 ou mais anos de idade, 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 em 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

Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão destina-se a ser administrado **apenas por perfusão intravenosa. Não pode** ser administrado por outras via de administração, tais como a via intratecal, intramuscular ou subcutânea. Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão pode ser administrado na mesma linha IV com Cloreto de Sódio 0,9% injetável. É incompatível com soluções de dextrose.

A dose adequada de TMZ deve ser perfundida por via intravenosa utilizando uma bomba perfusora, durante um período de 90 minutos.

Tal como com outros agentes quimioterapêuticos semelhantes, recomenda-se precaução para evitar a extravasão. Foram notificadas reações adversas no local de administração, as quais foram na sua maioria ligeiras e de pouca duração, em doentes a receber Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão. Os estudos pré-clínicos não demonstraram dano permanente dos tecidos (ver secções 4.8 e 5.3).

Temodal também está disponível sob a formulação de cápsulas (via oral). O Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão, administrado por perfusão intravenosa ao longo de 90 minutos, é bioequivalente à formulação de cápsulas (ver secção 5.2).

### **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 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).

#### *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  $\leq 1$ .

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 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.

#### *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.



## 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 ou 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, 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 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 ser superior a  $1,5 \times 10^9/l$  e o número de plaquetas exceder  $100 \times 10^9/l$ . 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  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  e  $200 \text{ mg/m}^2$ . A dose mínima recomendada é de  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## 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 um maior risco de sofrer neutropenia e trombocitopenia em comparação com os doentes mais jovens. Assim, devem tomar-se medidas de precaução especiais quando a TMZ for administrada 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).

### Sódio

Este medicamento contém 55,2 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 2,8 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Este facto deve ser tido em consideração pelos doentes que se encontrem numa dieta controlada de sódio.

## **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).

Com base numa análise farmacocinética da população observada nos ensaios de fase II, a depuração da TMZ não foi alterada pela administração concomitante de dexametasona, procloroperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetron, antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> ou fenobarbital. A administração concomitante de ácido valpróico esteve associada a uma pequena, mas estatisticamente significativa, diminuição da depuração da TMZ.

Não foram 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/m<sup>2</sup> de TMZ, foi demonstrada teratogenicidade e/ou toxicidade fetal (ver secção 5.3). Temodal 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 de 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 com cápsulas

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
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

<i>Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida</i>	
<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
<b>Cardiopatias</b>	
Pouco frequentes:	Palpitações
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes:	Hemorragia, embolismo pulmonar, trombose venosa profunda, hipertensão
Pouco frequentes:	Hemorragia cerebral, rubor, afrontamentos

<i>Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida</i>	
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Frequentes:	Pneumonia, dispneia, sinusite, bronquite, tosse, infecção 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 sistêmicos (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
<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>

*Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida*

- <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 a 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.

## Experiência de Ensaios Clínicos com IV

Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão proporciona uma dose equivalente de TMZ, e uma exposição à TMZ e ao seu metabolito ativo MTIC, equivalentes às observadas com as cápsulas de Temodal correspondentes (ver secção 5.2). As reações adversas que foram notificadas nos dois estudos com a formulação intravenosa (n=35) e que não foram notificadas nos estudos com Temodal cápsulas, foram as reações no local de perfusão: dor, irritação, prurido, sensação de calor, edema e eritema, assim como hematoma.

### 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 X03

#### Mecanismo de ação

A temozolomida é um fármaco triazeno, que sofre uma rápida conversão química, a um pH fisiológico, no composto ativo 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 de associação 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 em comparação com a RT isoladamente (Figura 1).

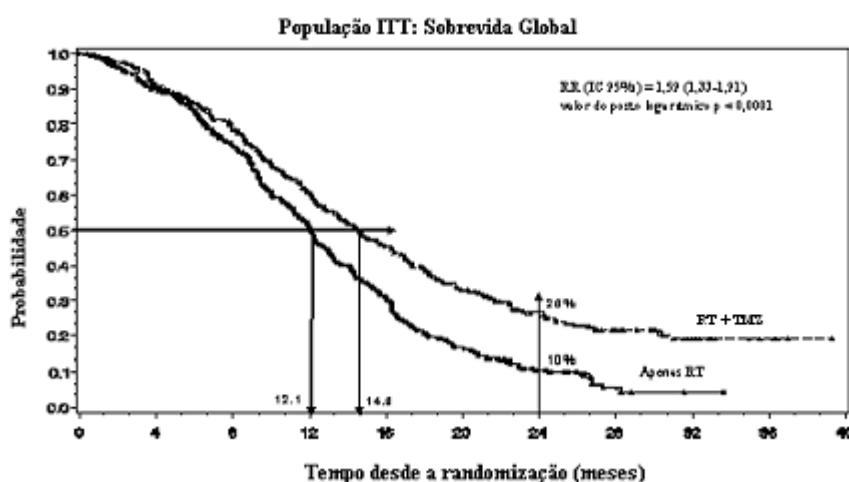


Figura 1 Curvas Kaplan-Meier para a sobrevida global (população em Intenção de Tratar)

Os resultados do ensaio não foram consistentes no subgrupo de doentes com um nível de desempenho baixo (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 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 biossíntese de purina e ácido nucleico, e em metil-hidrazina, 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<sup>6</sup> e N<sup>7</sup> 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.

Num estudo de bioequivalência aberto, cruzado nos dois sentidos, sobre a farmacocinética da TMZ oral e intravenosa em doentes com neoplasias primárias no SNC, verificou-se que Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão administrado durante 90 minutos foi bioequivalente, em termos da  $C_{max}$  e da AUC da TMZ e da MTIC, ao Temodal cápsulas, após administração de uma dose de 150 mg/m<sup>2</sup>. Os valores médios da  $C_{max}$  para a TMZ e para a MTIC foram de 7,4 µg/ml e 320 ng/ml, respetivamente, após 90 minutos de perfusão intravenosa. Os valores médios da AUC(0 → ∞) para a TMZ e MTIC foram de 25 µg•hr/ml e 1.004 ng•hr /ml, respetivamente.

#### 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 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 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 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/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, 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 seis 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 três 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.

A formulação intravenosa originou irritação no local da injeção quer em coelhos quer em ratos. A irritação foi transitória e não foi associada a lesões permanentes nos tecidos.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)

Treonina

Polissorbato 80

Citrato de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico concentrado (para ajuste do pH)

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### 6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado: 4 anos

Solução reconstituída: após reconstituição, a estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada para um período de 14 horas a 25 °C, incluindo o tempo de perfusão.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. Se não for imediatamente utilizado, o tempo e as condições de conservação antes da sua utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não deverão exceder 24 horas à temperatura de 2 a 8°C, a não ser que a reconstituição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro transparente tipo I fechados com rolhas de borracha de bromobutilo e selos de alumínio com tampa *flip-off* de cor pêssego. Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml é comercializado em embalagens unitárias.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

É necessária precaução ao manusear Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão. É necessária a utilização de luvas e de técnica asséptica. Caso Temodal 2,5 mg/ml entre em contacto com a pele ou com as mucosas, deverá lavar-se de imediato a zona afetada, meticulosamente, com água e sabão.

Cada frasco para injetáveis deve ser reconstituído com 41 ml de água esterilizada para preparações injetáveis. A solução resultante contém 2,5 mg/ml de TMZ. Os frascos para injetáveis devem ser ligeiramente rodados e não agitados. A solução deve ser inspecionada e qualquer frasco contendo partículas visíveis não deve ser utilizado. Deve ser retirado um volume até 40 ml de solução reconstituída, de acordo com a dose total prescrita e transferido para um saco de perfusão (em PVC ou Poliolefina) vazio, com capacidade para 250 ml. Ligar o tubo da bomba ao saco, purgar o tubo e depois tapar. Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão destina-se a ser administrado por perfusão intravenosa **apenas**, durante um período de 90 minutos.

Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão pode ser administrado na mesma linha IV com Cloreto de Sódio 0,9% injetável. É incompatível com soluções de dextrose.

Na ausência de informação adicional, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos ou ser perfundido com outros medicamentos em simultâneo através da mesma linha intravenosa.

Este medicamento é para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/98/096/023

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

Data da primeira autorização: 26 de janeiro de 1999  
Data da última renovação: 17 de dezembro de 2008

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <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(veis) pela libertação do lote

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Bélgica

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de 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)**

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)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM CONTENDO 5 OU 20 CÁPSULAS DE TEMODAL 5 mg SELADAS INDIVIDUALMENTE EM SAQUETAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temodal 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 em saquetas  
20 cápsulas em saquetas

**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.

**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**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/98/096/024 (5 cápsulas)  
EU/1/98/096/025 (20 cápsula)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Temodal 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 CONTENDO 5 OU 20 CÁPSULAS DE TEMODAL 20 mg SELADAS INDIVIDUALMENTE EM SAQUETAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temodal 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. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

5 cápsulas em saquetas  
20 cápsulas em saquetas

**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.

**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**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/98/096/013 (5 cápsulas)  
EU/1/98/096/014 (20 cápsulas)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Temodal 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 CONTENDO 5 OU 20 CÁPSULAS DE TEMODAL 100 mg SELADAS INDIVIDUALMENTE EM SAQUETAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temodal 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 em saquetas  
20 cápsulas em saquetas

**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.

**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**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/98/096/015 (5 cápsulas)  
EU/1/98/096/016 (20 cápsulas)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Temodal 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 CONTENDO 5 OU 20 CÁPSULAS DE TEMODAL 140 mg SELADAS INDIVIDUALMENTE EM SAQUETAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temodal 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 em saquetas  
20 cápsulas em saquetas

**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.

**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**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/98/096/017 (5 cápsulas)  
EU/1/98/096/018 (20 cápsulas)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Temodal 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 CONTENDO 5 OU 20 CÁPSULAS DE TEMODAL 180 mg SELADAS INDIVIDUALMENTE EM SAQUETAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temodal 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 em saquetas  
20 cápsulas em saquetas

**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.

**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**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/98/096/019 (5 cápsulas)  
EU/1/98/096/020 (20 cápsulas)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Temodal 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 CONTENDO 5 OU 20 CÁPSULAS DE TEMODAL 250 mg SELADAS INDIVIDUALMENTE EM SAQUETAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temodal 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 em saquetas  
20 cápsulas em saquetas

**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 E 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.

**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**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/98/096/021 (5 cápsulas)  
EU/1/98/096/022 (20 cápsula)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Temodal 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**

**SAQUETA CONTENDO 1 CÁPSULA DE TEMODAL 5 mg**

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

Temodal 5 mg cápsulas  
temozolomide  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

1 cápsula

**6. OUTRAS**

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

**SAQUETA CONTENDO 1 CÁPSULA DE TEMODAL 20 mg**

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

Temodal 20 mg cápsulas  
temozolomide  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

1 cápsula

**6. OUTRAS**

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

**SAQUETA CONTENDO 1 CÁPSULA DE TEMODAL 100 mg**

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

Temodal 100 mg cápsulas  
temozolomide  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

1 cápsula

**6. OUTRAS**

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

**SAQUETA CONTENDO 1 CÁPSULA DE TEMODAL 140 mg**

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

Temodal 140 mg cápsulas  
temozolomide  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

1 cápsula

**6. OUTRAS**



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

**SAQUETA CONTENDO 1 CÁPSULA DE TEMODAL 180 mg**

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

Temodal 180 mg cápsulas  
temozolomide  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

1 cápsula

**6. OUTRAS**

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

**SAQUETA CONTENDO 1 CÁPSULA DE TEMODAL 250 mg**

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

Temodal 250 mg cápsulas  
temozolomide  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

1 cápsula

**6. OUTRAS**

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

Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão  
temozolomida

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

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de temozolomida.  
Após reconstituição, 1 ml de solução para perfusão contém 2,5 mg de temozolomida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: manitol (E421), treonina, polissorbato 80, citrato de sódio e ácido clorídrico concentrado para ajuste do pH.  
Relativamente ao sódio, ver o Folheto Informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução para perfusão.  
1 frasco para injetáveis de 100 mg

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para via intravenosa.  
Apenas para utilização única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**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.

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

Evite o contacto com a sua pele, olhos ou nariz.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Após reconstituição, utilizar a solução dentro de 14 horas a 25 °C, incluindo o tempo de perfusão.

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

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/98/096/023

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**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 PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão  
temozolomida

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

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de temozolomida.  
Após reconstituição, 1 ml de solução para perfusão contém 2,5 mg

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Manitol (E421), treonina, polissorbato 80, citrato de sódio e ácido clorídrico.  
Relativamente ao sódio, ver o Folheto Informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução para perfusão.  
100 mg

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para via intravenosa e para utilização única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**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.

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

Evite o contacto com a sua pele, olhos ou nariz.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Após reconstituição: 14 horas a 25°C, incluindo tempo de perfusão.

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

Eliminar de acordo com as exigências locais.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/98/096/023

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

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

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

**Temodal 5 mg cápsulas**  
**Temodal 20 mg cápsulas**  
**Temodal 100 mg cápsulas**  
**Temodal 140 mg cápsulas**  
**Temodal 180 mg cápsulas**  
**Temodal 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

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

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

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

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

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

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

#### **Não tome Temodal**

- 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 Temodal,

- 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 Temodal 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 Temodal 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. Poderá também necessitar de outros tratamentos. Em alguns casos pode ser necessário interromper o tratamento com Temodal. Será regularmente submetido a análises ao sangue durante o tratamento para vigiar os efeitos secundários de Temodal 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 secundários muito comuns do Temodal (ver secção 4) o seu médico poderá prescrever-lhe um medicamento (um antiemético) 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 Temodal 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, nódulos negros ou hemorragias (perdas de sangue).
- se sofre de problemas no fígado ou nos rins, a sua dose de Temodal 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 Temodal por crianças com idade superior a 3 anos é limitada.

## **Outros medicamentos e Temodal**

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 Temodal 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 Temodal e pelo menos durante 6 meses após o fim do tratamento.

Deve parar de amamentar durante o tratamento com Temodal.

## **Fertilidade masculina**

Temodal 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 espermatozoides antes de iniciar o tratamento.

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

Enquanto tomar Temodal 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)

### **Temodal contém lactose**

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

### **Temodal contém sódio**

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

## **3. Como tomar Temodal**

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 Temodal 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 Temodal, 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 Temodal (fase de monoterapia).

Durante a fase concomitante, o seu médico iniciará o Temodal 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 Temodal 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 Temodal 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 Temodal 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 Temodal. Isto totaliza um ciclo de tratamento de 28 dias.

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

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

Irá tomar apenas Temodal 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 Temodal 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 Temodal será de 150 mg/m<sup>2</sup> uma vez por dia, durante os primeiros 5 dias.

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

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

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

### Como tomar Temodal

Tome a dose prescrita de Temodal 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 accidental 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 abaixo).

Dosagem	Cor da cápsula
Temodal <b>5 mg</b> cápsulas	verde
Temodal <b>20 mg</b> cápsulas	amarelo
Temodal <b>100 mg</b> cápsulas	rosa
Temodal <b>140 mg</b> cápsulas	azul
Temodal <b>180 mg</b> cápsulas	laranja
Temodal <b>250 mg</b> cápsulas	branco

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 Temodal 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 Temodal do que deveria**

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

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

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 secundários possíveis**

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

Contate 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 Temodal 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 infeções. 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 Temodal 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:**

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

- infecções no cérebro (meningoencefalite herpética) incluindo casos fatais
- infecções de feridas
- infecções novas ou reativadas por citomegalovírus
- infecções reativadas pelo vírus da hepatite B
- cânceros 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 secundários**

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

**5. Como conservar Temodal**

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 na saqueta e embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não armazenar acima de 30°C.

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 Temodal**

A substância ativa é a temozolomida.

*Temodal 5 mg cápsulas:* Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida.

*Temodal 20 mg cápsulas:* Cada cápsula contém 20 mg de temozolomida.

*Temodal 100 mg cápsulas:* Cada cápsula contém 100 mg de temozolomida.

*Temodal 140 mg cápsulas:* Cada cápsula contém 140 mg de temozolomida.

*Temodal 180 mg cápsulas:* Cada cápsula contém 180 mg de temozolomida.

*Temodal 250 mg cápsulas:* Cada cápsula contém 250 mg de temozolomida.

Os outros componentes são:

#### conteúdo da cápsula:

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

#### invólucro da cápsula:

*Temodal 5 mg cápsulas:* gelatina, dióxido de titânio (E 171), laurilsulfato de sódio, óxido de ferro amarelo (E 172), carmim de indigo (E 132).

*Temodal 20 mg cápsulas:* gelatina, dióxido de titânio (E 171), laurilsulfato de sódio, óxido de ferro amarelo (E 172).

*Temodal 100 mg cápsulas:* gelatina, dióxido de titânio (E 171), laurilsulfato de sódio, óxido vermelho de ferro (E 172).

*Temodal 140 mg cápsulas:* gelatina, dióxido de titânio (E 171), laurilsulfato de sódio, carmim de indigo (E 132).

*Temodal 180 mg cápsulas:* gelatina, dióxido de titânio (E 171), laurilsulfato de sódio, óxido de ferro amarelo (E 172) e óxido vermelho de ferro (E 172).

*Temodal 250 mg cápsulas:* gelatina, dióxido de titânio (E 171), laurilsulfato de sódio.

#### tinta de impressão:

goma laca, propilenoglicol (E 1520), água purificada, hidróxido de amónio, hidróxido de potássio e óxido de ferro preto (E 172).

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

*Temodal 5 mg cápsulas* têm um corpo branco opaco, uma cabeça verde opaca e são impressas com tinta preta. A cabeça é impressa com “TEMODAL”. O corpo é impresso com “5 mg”, o logotipo Schering-Plough e duas riscas.

*Temodal 20 mg cápsulas* têm um corpo branco opaco, uma cabeça amarela opaca e são impressas com tinta preta. A cabeça é impressa com “TEMODAL”. O corpo é impresso com “20 mg”, o logotipo Schering-Plough e duas riscas.

*Temodal 100 mg cápsulas* têm um corpo branco opaco, uma cabeça cor-de-rosa opaca e são impressas com tinta preta. A cabeça é impressa com “TEMODAL”. O corpo é impresso com “100 mg”, o logotipo Schering-Plough e duas riscas.

*Temodal 140 mg cápsulas* têm um corpo branco opaco, uma cabeça azul e são impressas com tinta preta. A cabeça é impressa com “TEMODAL”. O corpo é impresso com “140 mg”, o logotipo Schering-Plough e duas riscas.

*Temodal 180 mg cápsulas* têm um corpo branco opaco, uma cabeça cor-de-laranja opaca e são impressas com tinta preta. A cabeça é impressa com “TEMODAL”. O corpo é impresso com “180 mg”, o logotipo Schering-Plough e duas riscas.

*Temodal 250 mg cápsulas* têm um corpo e uma cabeça brancos opacos e são impressas com tinta preta. A cabeça é impressa com “TEMODAL”. O corpo é impresso com “250 mg”, o logotipo Schering-Plough e duas riscas.

As cápsulas para administração oral são seladas individualmente em saquetas e distribuídas em cartonagens contendo 5 ou 20 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

**Fabricante**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Bélgica

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@msd.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 277 050 000  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@msd.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf.: +45 4482 4000  
dkmail@msd.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
dpoccyprus@msd.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500  
medinfo@msd.de

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@msd.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 614 4200  
dpoc.estonia@msd.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
medinfo.norway@msd.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc.greece@msd.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd\_info@msd.com

**France**

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

dpoccyprus@msd.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc\_austria@msd.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@msd.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel.: +351 21 4465700

inform\_pt@msd.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: +40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@msd.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc\_czechslovak@msd.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

**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: <https://www.ema.europa.eu>.



## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão** 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

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

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

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

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

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

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

##### **Não utilize Temodal**

- 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 do sangue 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 Temodal,

- se deve ser acompanhado de perto quanto à possibilidade de desenvolvimento de uma forma grave de infeção no peito, chamada pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Se o seu diagnóstico é recente (glioblastoma multiforme) poderá estar a receber Temodal 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 Temodal 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. Poderá também necessitar de outros tratamentos. Em alguns casos pode ser necessário interromper o tratamento com Temodal. Será regularmente submetido a análises ao sangue durante o tratamento para vigiar os efeitos secundários de Temodal 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 secundários muito comuns do Temodal (ver secção 4), o seu médico poderá prescrever-lhe um medicamento (um antiemético) que o ajude a evitar os vômitos.
- contacte imediatamente o seu médico se desenvolver febre ou sintomas de uma infeção.
- se tem mais de 70 anos de idade pode estar em maior risco de sofrer infeções, nódos negros ou hemorragias (perdas de sangue).
- se sofre de problemas no fígado ou nos rins, a sua dose de Temodal 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 Temodal por crianças com idade superior a 3 anos é limitada.

### **Outros medicamentos e Temodal**

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 Temodal 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 Temodal e pelo menos durante 6 meses após o fim do tratamento.

Deve parar de amamentar durante o tratamento com Temodal.

### **Fertilidade masculina**

Temodal 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 receber Temodal 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).

### **Temodal contém sódio**

Este medicamento contém 55,2 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 2,8 % da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

### 3. Como tomar Temodal

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

O seu médico determinará qual a dose correta de Temodal que deverá receber, 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 da administração de Temodal, podem ser-lhe dados outros medicamentos (antieméticos) para evitar ou controlar as náuseas e os vómitos.

#### Doentes com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado:

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 Temodal (fase de monoterapia).

Durante a fase concomitante, o seu médico iniciará o Temodal numa dose de 75 mg/m<sup>2</sup> (dose usual). Irá receber esta dose todos os dias durante 42 dias (até 49 dias) em associação com a radioterapia. A dose de Temodal 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 recebe Temodal 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 receber a sua nova dose de Temodal sozinho uma vez por dia durante os primeiros cinco dias de cada ciclo. A primeira dose será de 150 mg/m<sup>2</sup>. De seguida terá 23 dias sem Temodal. Isto totaliza um ciclo de tratamento de 28 dias.

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

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 Temodal 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 recebam apenas Temodal:

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

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

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

Depois do Dia 28 iniciar-se-á o ciclo seguinte. Irá receber Temodal novamente uma vez por dia durante cinco dias, seguindo-se 23 dias sem Temodal.

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

### **Forma de administração do Temodal**

Temodal ser-lhe-á administrado pelo seu médico gota a gota (perfusão) numa veia durante, aproximadamente, 90 minutos. Não é aceitável nenhum outro local de perfusão que não seja uma veia.

### **Se utilizar mais Temodal do que deveria**

Este medicamento é administrado por profissionais de saúde. Assim sendo, é pouco provável que receba mais Temodal do que deveria. No entanto, se tal acontecer, o médico ou o enfermeiro irão tratá-lo de forma adequada.

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

## **4. Efeitos secundários possíveis**

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

Contate o seu médico **imediatamente** se tiver qualquer dos seguintes efeitos:

- 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 Temodal pode reduzir o número de certos tipos de células do sangue. Tal poderá provocar um aumento de nódoas negras ou hemorragias, anemia (uma diminuição de glóbulos vermelhos), febre e/ou uma diminuição da resistência às infeções. 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 Temodal 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:**

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

- infecções no cérebro (meningoencefalite herpética) incluindo casos fatais
- infecções de feridas
- infecções novas ou reativadas por citomegalovírus
- infecções reativadas pelo vírus da hepatite B
- cânceros 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

**Temodal pó para solução para perfusão**

Adicionalmente aos efeitos indesejáveis listados acima, podem também ocorrer os seguintes com a utilização de Temodal pó para solução para perfusão: dor, irritação, comichão, calor, inchaço ou vermelhidão no local de injeção; também nódulos negros (hematoma).

**Comunicação de efeitos secundários**

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

## 5. Como conservar Temodal

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.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Uma vez que o seu medicamento seja preparado para perfusão (reconstituído), a solução pode ser armazenada a temperatura ambiente (25°C) até um máximo de 14 horas, incluindo o tempo de perfusão.

A solução reconstituída não deve ser usada se ocorrer alteração da coloração ou se forem observadas partículas.

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 Temodal

A substância ativa é a temozolomida. Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de temozolomida. Após a reconstituição cada ml de solução para perfusão contém 2,5 mg de temozolomida.

Os outros componentes são manitol (E421), treonina, polissorbato 80, citrato de sódio (para ajuste do pH) e ácido clorídrico concentrado (para ajuste do pH) (ver secção 2).

### Qual o aspeto de Temodal e conteúdo da embalagem

O pó para solução para perfusão é de cor branca. Temodal é comercializado num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha de butilo e um selo de alumínio com tampa *flip-off*. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis de 100 mg de temozolomida.

#### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

#### Fabricante

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Bélgica

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@msd.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Тел.: +420 277 050 000  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Тел.: +45 4482 4000  
dkmail@msd.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Тел.: +49 (0) 89 20 300 4500  
medinfo@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Тел.: +372 614 4200  
dpoc.estonia@msd.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.E.E.  
Тел.: +30 210 98 97 300  
dpoc.greece@msd.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Тел.: +34 91 321 06 00  
msd\_info@msd.com

**France**

MSD France  
Тел.: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Тел.: +385 1 6611 333  
dpoc.croatia@msd.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Тел.: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Тел.: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@msd.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Тел.: 8007 4433 (+356 99917558)  
dpoccyprus@msd.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Тел.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@msd.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Тел.: +47 32 20 73 00  
medinfo.norway@msd.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Тел.: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@msd.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Тел.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@msd.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Тел.: +351 21 4465700  
inform\_pt@msd.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Тел.: +40 21 529 29 00  
msdromania@msd.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Тел.: +386 1 520 4201  
msd.slovenia@msd.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Тел.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@msd.com

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
dpoc.italy@msd.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
dpoccyprus@msd.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@msd.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel.: +371 67025300  
dpoc.latvia@msd.com

**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: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

É necessária precaução ao manusear Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão. É necessária a utilização de luvas e de técnica asséptica. Caso Temodal 2,5 mg/ml entre em contacto com a pele ou com as mucosas, deverá lavar-se de imediato a zona afetada, meticolosamente, com água e sabão.

Cada frasco para injetáveis deve ser reconstituído com 41 ml de água esterilizada para preparações injetáveis. A solução resultante contém 2,5 mg/ml de TMZ. Os frascos para injetáveis devem ser ligeiramente rodados e não agitados. A solução deve ser inspecionada e qualquer frasco contendo partículas visíveis não deve ser utilizado. O produto reconstituído tem de ser utilizado num período de 14 horas, incluindo o tempo de perfusão.

Deve ser retirado um volume até 40 ml de solução reconstituída, de acordo com a dose total prescrita e transferido para um saco de perfusão (em PVC ou Poliolefina) vazio, com capacidade para 250 ml. Ligar o tubo da bomba ao saco, purgar o tubo e depois tapar. Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão destina-se a ser administrado por perfusão intravenosa **apenas**, durante um período de 90 minutos.

Temodal 2,5 mg/ml pó para solução para perfusão pode ser administrado na mesma linha IV com Cloreto de Sódio 0,9% injetável. É incompatível com soluções de dextrose. Na ausência de informação adicional, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos ou ser perfundido com outros medicamentos em simultâneo através da mesma linha intravenosa.

Este medicamento é para utilização única. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.