

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 mg cápsulas

Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 168 mg de lactose anidra.

20 mg cápsulas

Cada cápsula contém 20 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 14,6 mg de lactose anidra.

100 mg cápsulas

Cada cápsula contém 100 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 73 mg de lactose anidra.

140 mg cápsulas

Cada cápsula contém 140 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 102,2 mg de lactose anidra.

180 mg cápsulas

Cada cápsula contém 180 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 131,4 mg de lactose anidra.

250 mg cápsulas

Cada cápsula contém 250 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 182,5 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

5 mg cápsula

As cápsulas são verdes/branco e “TMZ” impresso na cabeça e “5” no corpo a preto.
Cada cápsula tem aproximadamente 15 mm de comprimento.

20 mg cápsula

As cápsulas são amarelas/brancas e “TMZ” impresso na cabeça e “20” no corpo a preto. Cada cápsula tem aproximadamente 11 mm de comprimento.

100 mg cápsula

As cápsulas são cor de rosa/branco, e “TMZ” impresso na cabeça e “100” no corpo a preto. Cada cápsula tem aproximadamente 15 mm de comprimento.

140 mg cápsula

As cápsulas são azul transparente/brancas, e “TMZ” impresso na cabeça e “140” no corpo a preto. Cada cápsula tem aproximadamente 19 mm de comprimento.

180 mg cápsula

As cápsulas são castanhas/brancas, e “TMZ” impresso na cabeça e “180” no corpo a preto. Cada cápsula tem aproximadamente 19 mm de comprimento.

250 mg cápsula

As cápsulas são brancas/brancas, e “TMZ” impresso na cabeça e “250” no corpo a preto. Cada cápsula tem aproximadamente 21 mm de comprimento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Temozolomida Accord é indicada para o tratamento de:

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

4.2 Posologia e modo de administração

Temozolomida Accord deve apenas ser prescrita por médicos com experiência no tratamento oncológico de tumores cerebrais.

Pode ser administrada terapêutica antiemética (ver secção 4.4).

Posologia

Doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

Temozolomida Accord é administrado em associação a RT focal (fase concomitante) seguindo-se até 6 ciclos de TMZ em monoterapia (fase de monoterapia).

Fase concomitante

A TMZ é administrada por via oral numa dose diária de 75 mg/m² durante 42 dias concomitantemente com RT 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 (CAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- 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.

Tabela 1: interrupção ou suspensão da administração de TMZ durante a fase concomitante com Radioterapia e TMZ

Toxicidade	Interrupção TMZ ^a	Suspensão TMZ
Contagem absoluta de neutrófilos	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Contagem de trombocitos	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CCT toxicidade não hematológica (exceto alopecia, náuseas e vômitos)	CCT grau 2	CCT grau 3 ou 4

^a: tratamento concomitante de TMZ pode ser continuado quando todas as seguintes condições são cumpridas: contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, contagem de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$, CCT toxicidade não hematológica hematológica \leq Grau 1 (exceto para alopecia, náuseas e vômitos).

Fase de monoterapia

Quatro semanas após completar a fase concomitante de TMZ + fase de 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^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 mg/m^2 desde que a CCT - toxicidade não hematológica para o Ciclo 1 seja de Grau ≤ 2 (exceto para alopecia, náuseas, vômitos), a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) 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^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 a administração suspensa de acordo com a Tabela 3.

Tabela 2: Níveis de doses de TMZ para o tratamento em monoterapia

Nível de dose	Dose ($\text{mg/m}^2/\text{dia}$)	Observações
-1	100	Redução por toxicidade anterior
0	150	Dose durante o Ciclo 1
1	200	Dose durante os ciclos 2-6 e ausência de toxicidade

Tabela 3: Redução da dose de de TMZ durante o tratamento em monoterapia

Toxicidade	Redução da TMZ em um nível de dose ^a	Interrupção da TMZ
Contagem absoluta de neutrófilos	$< 1.0 \times 10^9/l$	Ver nota b

Contagem de trombocitos	< 50 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
CCT toxicidade não hematológica (exceto alopecia, náuseas e vômitos)	CCT grau 3	CCT grau 4
<p>^a: a dose de TMZ encontra-se na tabela 2</p> <p>^b: TMZ deve ser interrompida se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nível de dose -1 (100 mg/m²) 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/m², uma vez por dia, durante os 5 dias iniciais, seguindo-se uma interrupção do tratamento durante 23 dias (total de 28 dias). Em doentes submetidos, previamente, a quimioterapia, a dose inicial é de 150 mg/m², uma vez por dia, que será aumentada no segundo ciclo para 200 mg/m², uma vez por dia, durante 5 dias, no caso de não existir toxicidade hematológica (ver secção 4.4).

Populações Especiais

População pediátrica

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

Doentes com insuficiência renal ou hepática

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

Doentes idosos

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

Modo de administração

Temozolomida Accord deverá ser administrada 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).

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

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

Pode existir uma maior ocorrência de PCP quando a TMZ é administrada durante um regime posológico mais prolongado. No entanto, todos os doentes que recebem TMZ, particularmente doentes que recebam esteroides, devem ser cuidadosamente observados para deteção do desenvolvimento de PCP independentemente do regime. Foram notificados casos fatais de falha respiratória em doentes a receberem TMZ, em particular 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

Foi notificada lesão hepática, incluindo insuficiência hepática fatal em doentes tratados com TMZ (ver secção 4.8). Devem ser realizados testes básicos de função hepática antes de iniciar o tratamento. Se anormais, os médicos devem avaliar o benefício/risco antes de iniciar a temozolomida incluindo o potencial para insuficiência hepática fatal. Para doentes em ciclo de tratamento de 42 dias os testes de função hepática devem ser repetidos a meio do ciclo. Para todos os doentes, os testes de função hepática devem ser verificados após cada ciclo de tratamento. Para os doentes com anormalidades significativas da função hepática, os médicos devem avaliar o benefício/risco de continuar o tratamento. A toxicidade do fígado pode ocorrer várias semanas ou mais após o último tratamento com temozolomida.

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.

Neoplasias

Casos de síndrome mielodisplásico 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 sulfametoxazole/trimetoprim, complica a avaliação. Antes de administrar o medicamento, devem ser satisfeitos os seguintes parâmetros laboratoriais: CAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 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 CAN $> 1,5 \times 10^9/l$ e o número de plaquetas $> 100 \times 10^9/l$. Se o CAN 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/m², 150 mg/m² e 200 mg/m². A dose mínima recomendada é de 100 mg/m².

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).

Utilização em doentes idosos (> 70 anos de idade)

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

Doentes do sexo feminino

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

Doentes do sexo masculino

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

Lactose

Este medicamento contém lactose. Os 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 TMZ ou na exposição ao seu metabolito ativo, a monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

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

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

Com base numa análise farmacocinética da população nos ensaios de fase II, a depuração de TMZ não foi alterada pela administração concomitante de dexametasona, procloroperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetron, antagonistas dos recetores H₂ ou fenobarbital. A administração concomitante de ácido valpróico esteve associada a uma pequena, mas estatisticamente significativa, diminuição da depuração da TMZ.

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

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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.

Gravidez

Não existem dados na mulher grávida. Nos estudos pré-clínicos efetuados no rato e coelho tratados com 150 mg/m² de TMZ, foi demonstrada teratogenicidade e/ou toxicidade fetal (ver secção 5.3). Temozolomida Accord não deverá ser administrada 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.

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 espermatozóide 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 utilizarmáquinas

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, vômitos, obstipação, anorexia, cefaleias, 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.

Infeções e infestações	
Frequentes:	Infeções, herpes zoster, faringite ^a , candidíase oral
Pouco frequentes:	Infeção oportunista (incluindo PCP), sepsia [†] , meningoencefalite herpética [†] , infeção por CMV, reativação da infeção por CMV, vírus da hepatite B [†] , herpes simplex, reativação da infeção, infeção de ferida, gastroenterite ^b
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	
Pouco frequentes:	Síndrome mielodisplásica (MDS), neoplasias secundárias, incluindo leucemia mielóide
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Pouco frequentes:	Pancitopenia prolongada, anemia aplástica [†] , pancitopenia, petéquias

<i>Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida</i>	
Doenças do Sistema imunitário	
Frequentes:	Reação alérgica
Pouco frequentes:	Anafilaxia
Doenças endócrinas	
Frequentes:	Cushingóide ^c
Pouco frequentes:	Diabetes insípida
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes:	Anorexia
Frequentes:	Hiperglicemia
Pouco frequentes:	Hipocaliemia, fosfatase alcalina aumentada
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes:	Agitação, amnésia, depressão, ansiedade, confusão, insónia
Pouco frequentes:	Perturbação comportamental, labilidade emocional, alucinações, apatia
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Convulsões, hemiparesia, afasia/disfasia, cefaleia
Frequentes:	Ataxia, equilíbrio alterado, alterações na cognição, concentração alterada, estado de consciência diminuída, tonturas, hipoestesia, alteração da memória, lesão neurológica, neuropatia ^d , parestesia, sonolência, deficiência da fala, perversão do paladar, tremor
Pouco frequentes:	Estado epilético, hemiplegia, afeção extrapiramidal, parosmia, alterações da marcha, hiperestesia, perturbação sensorial, alteração da coordenação
Afeções oculares	
Frequentes:	Hemianopsia, visão turva, afeções visuais ^e , defeito do campo visual, diplopia, dor ocular
Pouco frequentes:	Redução da acuidade visual, olhos secos
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes:	Surdez ^f , vertigens, acufenos, dor de ouvidos ^g

<i>Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida</i>	
Pouco frequentes:	Perturbações auditivas, hipersensibilidade sonora, otite média
Cardiopatias	
Pouco frequentes:	Palpitações
Vasculopatias	
Frequentes:	Hemorragia, embolismo pulmonar, trombose venosa profunda, hipertensão
Pouco frequentes:	Hemorragia cerebral, rubor, afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes:	Pneumonia, dispneia, sinusite, bronquite, tosse, infeção do trato respiratório superior
Pouco frequentes:	Insuficiência respiratória [†] , pneumonite intersticial/pneumonite, fibrose pulmonar, congestão nasal
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Diarreia, obstipação, náuseas, vômito
Frequentes:	Estomatite, dor abdominal ^h , dispepsia, disfagia
Pouco frequentes:	Distensão abdominal, incontinência fecal, doenças gastrointestinais, hemorroidas, xerostomia
Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes:	Insuficiência hepática [†] , lesão hepática, hepatite, colestase, hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Erupção cutânea, alopecia
Frequentes:	Eritema, xerose cutânea, prurido
Pouco frequentes:	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angiedema, eritema multiforme, eritrodermite, exfoliação cutânea, reação de fotossensibilidade, urticária, exantema, dermatite, aumento da sudorese, alteração da pigmentação
Desconhecido:	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)

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

^a Inclui faringite, faringite nasofaríngea, faringite estreptocócica

^b Inclui gastroenterite, gastroenterite viral

^c Inclui cushingóide, síndrome de Cushing

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

^e Inclui insuficiência visual, distúrbios oculares

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

^g Inclui dor de ouvidos, desconforto no ouvido

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

ⁱ Inclui edema periférico, inchaço periférico

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

^k Inclui lesão por radiação, lesão cutânea por radiação

[†] Inclui casos com resultado fatal

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

Resultados laboratoriais

Foi observada mielossupressão (neutropenia e trombocitopenia) que é uma conhecida toxicidade limitadora de dose para a maioria dos agentes citotóxicos, incluindo TMZ. Quando as alterações

laboratoriais e os acontecimentos adversos foram combinadas 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 plaquetárias de Grau 3 ou Grau 4, incluindo reações trombocitopénicas.

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 ($CAN < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, e de trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 % em mulheres vs homens, no primeiro ciclo de tratamento. Num conjunto de dados de 400 indivíduos com glioma recorrente, ocorreu neutropenia de Grau 4 em 8 % das mulheres vs 4 % dos homens e trombocitopenia de Grau 4 em 8 % das mulheres vs 3 % dos homens no primeiro ciclo de tratamento. Num estudo de 288 indivíduos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado, ocorreu neutropenia de Grau 4 em 3 % das mulheres vs 0 % dos homens e trombocitopenia de Grau 4 em 1 % das mulheres vs 0 % dos homens no primeiro ciclo de tratamento.

População pediátrica

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Foram avaliadas, clinicamente, em doentes doses de 500, 750, 1.000 e 1.250 mg/m² (dose total por ciclo durante 5 dias). A toxicidade limitante da dose foi hematológica e foi notificada com qualquer dose, embora se espere que assumam maior gravidade com doses mais elevadas. Um doente tomou uma sobredosagem de 10.000 mg (dose total num ciclo único, durante 5 dias), e as reações adversas notificadas foram pancitopenia, pirexia, falência multiorgânica e morte. Existem notificações de doentes que tomaram a dose recomendada por mais de 5 dias de tratamento (até 64 dias) com acontecimentos adversos notificados que incluem supressão da medula óssea, com ou sem infeção, nalguns casos grave e prolongada e resultando em morte. Em caso de sobredosagem, é necessária avaliação hematológica. Devem ser fornecidas medidas de suporte de acordo com as necessidades.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos – Outros agentes alquilantes, código ATC: L01A X03

Mecanismo de ação

A TMZ é um fármaco triazeno, que sofre uma rápida conversão química, a um pH fisiológico, no ativo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). Pensa-se que a citotoxicidade da MTIC seja atribuída, principalmente, à alquilação na posição O6 da guanina, verificando-se também alquilação adicional na posição N7. Considera-se que as lesões citotóxicas que surgem subsequentemente envolvem a reparação aberrante da adução metilo.

Eficácia e segurança clínicas

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

Um total de 573 doentes foram aleatorizados para receber TMZ + RT (n=287) ou RTa isoladamente (n=286). Os doentes no braço de TMZ + RT receberam TMZ concomitante (75 mg/m²) uma vez por dia, com início no primeiro dia de RT até ao último dia de RT, durante 42 dias (com um máximo de 49 dias). Seguiu-se TMZ em monoterapia (150 – 200 mg/m²) nos Dias 1 – 5 de cada ciclo de 28 dias, por um período de até 6 ciclos, com início 4 semanas após o final da RT. Os doentes no braço controlo receberam apenas RT. Foi necessária profilaxia contra a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) durante a terapêutica combinada de RT e TMZ.

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

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

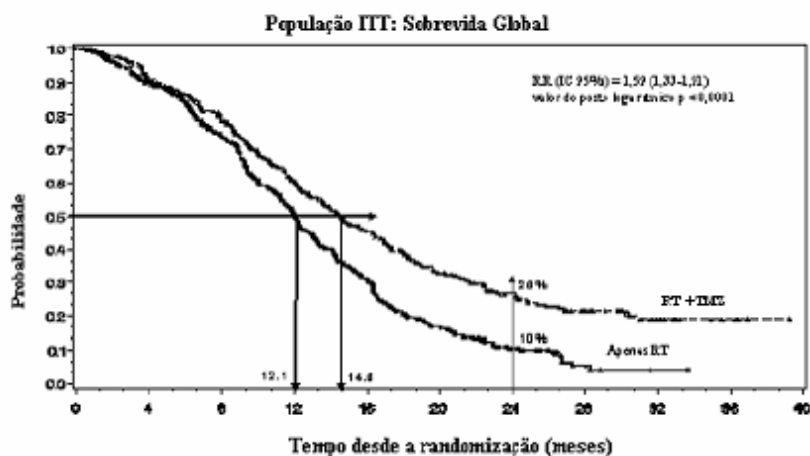


Figura 1 Curvas Kaplan-Meier para a sobrevida global (população em Intenção de Tratar)

Os resultados do ensaio não foram consistentes no subgrupo de doentes com um nível de desempenho baixo (WHO PS=2, n=70), nos quais a sobrevivência global e o intervalo de tempo até à progressão

foram semelhantes nos dois braços. No entanto, neste grupo de doentes não parecem existir riscos inaceitáveis.

Glioma maligno recorrente ou progressivo

Os dados relativos à eficácia clínica, obtidos em doentes com glioblastoma multiforme (Karnofsky nível de desempenho [KPS] ≥ 70), de tipo progressivo ou recorrente, após intervenção cirúrgica e RT, fundamentaram-se em dois ensaios clínicos com TMZ oral. Um dos estudos consistiu num ensaio não comparativo realizado em 138 doentes (29 % dos quais previamente submetidos a quimioterapia), enquanto que o outro correspondeu a um ensaio ativo controlado, de referência, com distribuição aleatória, sobre a TMZ vs procarbazina, realizado num total de 225 doentes (67 % dos quais submetidos a um tratamento de quimioterapia prévio à base de nitrosureias). Em qualquer 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 ≥ 80 .

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

Astrocitoma anaplásico recorrente

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A TMZ é espontaneamente hidrolisada ao pH fisiológico, principalmente na sua espécie ativa, 3-metil(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). A MTIC é espontaneamente hidrolisada em 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), um conhecido intermediário na biosíntese de purina e ácido

nucleico, e em metilhidrazina, que se pensa ser a espécie ativa alquilante. Pensa-se que a citotoxicidade da MTIC se deve principalmente à alquilação do ADN maioritariamente nas posições O⁶ e N⁷ da guanina. A exposição à MTIC e à AIC é, respetivamente, de ~2,4 % e 23 %, em relação à AUC da TMZ. In vivo, o t_{1/2} da MTIC foi semelhante ao da TMZ, 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 ¹⁴C, a excreção fecal média de ¹⁴C, 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 ¹⁴C é renal. Após a administração oral, cerca de 5 % a 10 % da dose é recuperada na urina, sob a forma inalterada, no período de 24 horas, sendo o restante excretado sob a forma de ácido temozolomídico, 5-aminoimidazol4-carboxamida (AIC) ou de metabolitos polares não identificados.

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

Populações Especiais

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

Os doentes pediátricos apresentaram uma AUC mais elevada que os doentes adultos; a dose máxima tolerada (MTD) foi, no entanto, de 1.000 mg/m² por ciclo, tanto na criança como no adulto.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos de toxicidade de ciclo único (administração durante 5 dias, 23 dias sem tratamento), de 3 e 6 ciclos, no rato e no cão. Os alvos primários de toxicidade incluíram a medula óssea, o sistema linfo-reticular, os testículos e o aparelho gastrointestinal, e, em doses superiores, as quais foram letais para 60 % a 100 % dos ratos e cães testados, ocorreu degeneração da retina. A maioria da toxicidade demonstrou ser reversível, exceto no que se refere às 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 medicamento 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 oncogênicos da TMZ, ocorrendo o primeiro tumor 3 meses após o início do tratamento. Este período de latência é muito curto, mesmo para um medicamento alquilante.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

5 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

lactose anidra,
sílica coloidal anidra,
Amidoglicolato sódico tipo A,
Ácido tartárico,
Ácido esteárico.

Invólucro da cápsula:

gelatina,
dióxido de titânio (E 171),
óxido de ferro amarelo (E 172),
carmim de indigo (E 132),
água

Tinta de impressão:

Shellac
Propilenoglicol
Óxido de ferro negro (E172)
Hidróxido de potássio

20 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

lactose anidra,
sílica coloidal anidra,
Amidoglicolato sódico tipo A,
Ácido tartárico,
Ácido esteárico.

Invólucro da cápsula:

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

Tinta de impressão:

Shellac
Propilenoglicol
Óxido de ferro negro (E172)
Hidróxido de potássio

100 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

lactose anidra,
sílica coloidal anidra,

Amidoglicolato sódico tipo A,
Ácido tartárico,
Ácido esteárico.

Invólucro da cápsula:

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

Tinta de impressão:

Shellac
Propilenoglicol
Óxido de ferro negro (E172)
Hidróxido de potássio.

140 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

lactose anidra,
sílica coloidal anidra,
Amidoglicolato sódico tipo A,
Ácido tartárico,
Ácido esteárico.

Invólucro da cápsula:

gelatina,
água,
dióxido de titânio (E 171),
carmim de indigo (E 132).

Tinta de impressão:

Shellac
Propilenoglicol
Óxido de ferro negro (E172)
Hidróxido de potássio.

180 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

lactose anidra,
sílica coloidal anidra,
Amidoglicolato sódico tipo A,
Ácido tartárico,
Ácido esteárico.

Invólucro da cápsula:

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

Tinta de impressão:

Shellac
Propilenoglicol
Óxido de ferro negro (E172)
Hidróxido de potássio.

250 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula:

lactose anidra,
sílica coloidal anidra,
Amidoglicolato sódico tipo A,
Ácido tartárico,
Ácido esteárico.

Invólucro da cápsula:

gelatina,
água,
dióxido de titânio (E 171).

Tinta de impressão:

Shellac
Propilenoglicol
Óxido de ferro negro (E172)
Hidróxido de potássio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco

Não conservar acima de 25 °C.

Manter no frasco original.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Saqueta

Não conservar acima de 25 °C.

Manter na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco

Frascos de vidro âmbar Tipo III com fechos de polipropileno resistentes à abertura por crianças e um excicante, contendo 5 ou 20 cápsulas.

A embalagem exterior contém um frasco.

Saqueta

Saqueta de poliéster/alumínio/polietileno (PET/alu/PE).

Cada saqueta contém uma cápsula.

Apresentação de 5 ou 20 cápsulas individualmente seladas 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 Temozolomida Accord 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 da vista e do alcance das crianças, de preferência num armário fechado. A ingestão acidental 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

5 mg cápsulas

EU/1/10/615/001
EU/1/10/615/002
EU/1/10/615/025
EU/1/10/615/026

20 mg cápsulas

EU/1/10/615/005
EU/1/10/615/006
EU/1/10/615/027
EU/1/10/615/028

100 mg cápsulas

EU/1/10/615/009
EU/1/10/615/010
EU/1/10/615/029
EU/1/10/615/030

140 mg cápsulas

EU/1/10/615/013
EU/1/10/615/014
EU/1/10/615/031
EU/1/10/615/032

180 mg cápsulas

EU/1/10/615/017
EU/1/10/615/018
EU/1/10/615/033
EU/1/10/615/034

250 mg cápsulas

EU/1/10/615/021
EU/1/10/615/022
EU/1/10/615/035
EU/1/10/615/036

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

Data da primeira autorização: 15 de março de 2010
Data da última renovação: 12 de janeiro de 2015

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 AUTORIZAÇÃO**
- 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 fabricante responsável pela libertação do lote

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polónia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
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 AUTORIZAÇÃO

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**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE 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 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).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Temozolomida Accord 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 informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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

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

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 25°C
Conservar no frasco original.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

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

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/10/615/001
EU/1/10/615/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Temozolomida 5 mg

17 IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

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

Temozolomida Accord 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 informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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

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

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 25°C
Conservar no frasco original.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

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

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/10/615/005
EU/1/10/615/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Temozolomida 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

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

Temozolomida Accord 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 informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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

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

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 25°C
Conservar no frasco original.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

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

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/10/615/009
EU/1/10/615/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Temozolomida 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

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

Temozolomida Accord 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 informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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

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

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 25°C
Conservar no frasco original.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

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

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/10/615/013
EU/1/10/615/014

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Temozolomida 140 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

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

Temozolomida Accord 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 informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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

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

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 25°C
Conservar no frasco original.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

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

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/10/615/017
EU/1/10/615/018

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Temozolomida 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

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

Temozolomida Accord 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 informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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

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

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 25°C
Conservar no frasco original.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

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

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/10/615/021
EU/1/10/615/022

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Temozolomida 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco

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

Temozolomida Accord 5 mg cápsulas
Temozolomida
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 cápsulas
20 cápsulas

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco

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

Temozolomida Accord 20 mg cápsulas
Temozolomida
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 cápsulas
20 cápsulas

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco

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

Temozolomida Accord 100 mg cápsulas
Temozolomida
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 cápsulas
20 cápsulas

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco

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

Temozolomida Accord 140 mg cápsulas
Temozolomida
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 cápsulas
20 cápsulas

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco

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

Temozolomida Accord 180 mg cápsulas
Temozolomida
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 cápsulas
20 cápsulas

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco

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

Temozolomida Accord 250 mg cápsulas
Temozolomida
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 cápsulas
20 cápsulas

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DA SAQUETA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temozolomida Accord 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 informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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

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

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 25°C
Conservar no frasco original.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

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

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/10/615/025
EU/1/10/615/026

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Temozolomida 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**EMBALAGEM EXTERIOR DA SAQUETA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temozolomida Accord 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 informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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

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

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 25°C
Conservar no frasco original.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

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

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/10/615/027
EU/1/10/615/028

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Temozolomida 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**EMBALAGEM EXTERIOR DA SAQUETA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temozolomida Accord 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 informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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

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

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 25°C
Conservar no frasco original.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

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

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/10/615/029
EU/1/10/615/030

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Temozolomida 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**EMBALAGEM EXTERIOR DA SAQUETA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temozolomida Accord 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 informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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

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

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 25°C
Conservar no frasco original.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

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

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/10/615/031
EU/1/10/615/032

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Temozolomida 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**EMBALAGEM EXTERIOR DA SAQUETA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temozolomida Accord 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 informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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

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

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 25°C
Conservar no frasco original.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

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

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/10/615/033
EU/1/10/615/034

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Temozolomida 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**EMBALAGEM EXTERIOR DA SAQUETA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Temozolomida Accord 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 informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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

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

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 25°C
Conservar no frasco original.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

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

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/10/615/035
EU/1/10/615/036

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Temozolomida 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA SAQUETA

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

Temozolomida Accord 5 mg cápsulas
Temozolomida
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 cápsula

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA SAQUETA

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

Temozolomida Accord 20 mg cápsulas
Temozolomida
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 cápsula

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA SAQUETA

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

Temozolomida Accord 100 mg cápsulas
Temozolomida
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 cápsula

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA SAQUETA

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

Temozolomida Accord 140 mg cápsulas
Temozolomida
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 cápsula

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA SAQUETA

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

Temozolomida Accord 180 mg cápsulas
Temozolomida
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 cápsula

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA SAQUETA

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

Temozolomida Accord 250 mg cápsulas
Temozolomida
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 cápsula

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Temozolomida Accord 5 mg cápsulas
Temozolomida Accord 20 mg cápsulas
Temozolomida Accord 100 mg cápsulas
Temozolomida Accord 140 mg cápsulas
Temozolomida Accord 180 mg cápsulas
Temozolomida Accord 250 mg cápsulas
Temozolomida

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários se agravar ou se detetar 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 Temozolomida Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Temozolomida Accord
3. Como tomar Temozolomida Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Temozolomida Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

4. O que é Temozolomida Accord e para que é utilizado

Temozolomida Accord é um medicamento antitumoral.

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

- em adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado.

Inicialmente Temozolomida Accord é utilizado em associação com radioterapia (fase concomitante do tratamento) e posteriormente sozinho (fase de monoterapia do tratamento).

- em crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adultos com glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico. Temozolomida Accord é utilizado nestes tumores caso demonstrem recorrência ou progressão após uma terapêutica padrão.

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

Não tome Temozolomida Accord

- se tem alergia à Temozolomida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- se já teve qualquer reação alérgica a um outro medicamento para o cancro chamado dacarbazina. Os sinais de reação alérgica incluem comichão, falta de ar ou dificuldade em respirar, inchaço da face, lábios, língua ou garganta.

- se a contagem de certos tipos de células sanguíneas estiver gravemente reduzida (mielosupressão), tais como o número de glóbulos brancos e de plaquetas. Estas células do sangue são importantes para combater infeções e para uma adequada coagulação do sangue. O seu médico irá fazer análises ao sangue para confirmar que possui uma quantidade suficiente destas células antes de iniciar o tratamento.

Advertências e precauções

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

- se deve ser acompanhado de perto quanto à possibilidade de desenvolvimento de uma forma grave de infeção no peito, denominada pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Se o seu diagnóstico é recente (glioblastoma multiforme) poderá estar a receber Temozolomida 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 a a temozolomida Accord 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 se 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 Temozolomida. Será regularmente submetido a análises ao sangue durante o tratamento para vigiar os efeitos indesejáveis de Temozolomida sobre as suas células do sangue. Contacte imediatamente o seu médico se desenvolver febre ou sintomas de uma infeção.
- se pode ter um pequeno risco de outras alterações nas células do sangue, incluindo leucemia.
- se tiver náuseas (indisposição gástrica (do estômago)) e/ou tiver vômitos, os quais são efeitos indesejáveis muito comuns de Temozolomida Accord (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, peça ao seu médico um medicamento para prevenir ou controlar os vômitos, e pergunte qual a melhor altura para tomar a Temozolomida até que os vômitos estejam controlados. Se vomitar após tomar a sua dose, não tome uma segunda dose nesse dia.
- contacte imediatamente o seu médico se desenvolver febre ou sintomas de uma infeção.
- Se tem mais de 70 anos de idade pode estar mais suscetível a infeções, nódos negros ou hemorragias (perdas de sangue).
- Se sofre de problemas no fígado ou nos rins, a sua dose de Temozolomida 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. Há informação limitada em crianças com idade superior a 3 anos que tomaram Temozolomida Accord.

Outros medicamentos e Temozolomida Accord

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

Gravidez, amamentação e fertilidade

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

As doentes do sexo feminino com capacidade para engravidar devem adotar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento com Temozolomida Accord e, pelo menos, durante 6 meses após o fim do tratamento.

Deve parar de amamentar durante o tratamento com Temozolomida Accord.

Fertilidade masculina

Temozolomida Accord 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

Temozolomida Accord poderá fazê-lo sentir fadiga ou sonolência. Neste caso, não conduza, nem utilize ferramentas ou máquinas ou bicicletas até perceber como este medicamento o afeta (ver secção 4).

Temozolomida Accord 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.

Temozolomida Accord 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 Temozolomida Accord

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

Como abrir a saqueta

Para abrir a saqueta, dobre e rasgue ao longo da linha de dobra com um entalhe no canto da saqueta.

Temozolomida deve ser apenas prescrita por especialistas em tumores cerebrais.

Dose e duração do tratamento

O seu médico determinará qual a dose correta de Temozolomida que deverá tomar, com base no seu tamanho (altura e peso) e no facto de ter ou não um tumor recorrente e já ter sido submetido a um tratamento de quimioterapia no passado. Antes e/ou depois de tomar temozolomida pode ter de tomar outros medicamentos (antieméticos) para prevenir ou controlar as náuseas e os vômitos.

Tome a dose de Temozolomida Accord uma vez ao dia. Tome a dose 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) inteira(s) com um copo de água. Não abra, esmague nem chupe as cápsulas.

Se a cápsula estiver estragada, evite o contacto do pó com a pele, olhos ou nariz. Evite inalar o pó. Se acidentalmente houver contacto com os olhos ou nariz, lavar a área com água.

Se está a tomar a Temozolomida Accord em associação com RT (doentes recentemente diagnosticados):

Enquanto a RT vai decorrendo o seu médico iniciará a Temozolomida numa dose de 75 mg/m², e a dose habitual diária que tomar dependerá da sua altura e peso. Irá tomar esta dose todos os dias durante 42 dias (até 49 dias) em associação com a RT. A dose de Temozolomida Accord poderá sofrer um atraso ou ser suspensa, com base nas contagens das suas células do sangue e na maneira como tolera o seu medicamento.

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 ciclos de tratamento. Cada um tem a duração de 28

dias. Irá tomar a sua nova dose de Temozolomida cápsulas a 150 mg/m² uma vez por dia durante os primeiros cinco dias (“dias de toma”) de cada ciclo, seguidos de 23 dias sem Temozolomida; isto totaliza um ciclo de tratamento de 28 dias.

Após o Dia 28, o ciclo seguinte irá iniciar-se, no qual tomará este medicamento uma vez por dia durante cinco dias, seguido de 23 dias sem Temozolomida durante cada ciclo de tratamento. A dose de Temozolomida Accord poderá ser ajustada, atrasada ou interrompida, com base nas contagens das suas células do sangue e na maneira como tolera o seu medicamento.

Se tomar Temozolomida Accord cápsulas apenas (sem RT):

Um ciclo de tratamento com Temozolomida Accord compreende 28 dias. Tomará as cápsulas uma vez ao dia durante os primeiros cinco dias (“dias de toma”) seguidos de 23 dias sem Temozolomida, o que no total perfaz os 28 dias do ciclo de tratamento.

Após o dia 28, o ciclo seguinte inicia-se, e no qual tomará este medicamento uma vez por dia durante cinco dias, seguido de 23 dias sem Temozolomida durante cada ciclo de tratamento. A dose de Temozolomida Accord poderá ser ajustada, atrasada ou interrompida, com base nas contagens das suas células do sangue e na maneira como tolera o seu medicamento.

Se não foi tratado antes com quimioterapia, a sua primeira dose de Temozolomida será de 200 mg/m² uma vez ao dia durante os cinco primeiros dias (“dias de toma”), seguidos de 23 dias sem Temozolomida durante cada ciclo de tratamento.

Com base nas contagens das suas células do sangue, o seu médico poderá ajustar a sua dose de Temozolomida para o próximo ciclo.

Cada vez que iniciar um novo ciclo de tratamento, assegure-se que percebeu exatamente quantas cápsulas de cada dosagem necessita tomar cada dia, e quantos dias deve receber esta dose.

Todos os doentes:

A Temozolomida apresenta-se em cápsulas de cor diferentes (mostradas no rótulo exterior em mg). Cada dosagem tem uma cápsula de cor diferente. Dependendo da dose de Temozolomida que o seu médico prescreva, poderá ter que tomar várias cápsulas de cada dosagem por dia de tratamento do ciclo.

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 o número (incluindo a cor) que necessita tomar de cada dosagem por dia.
- Quais os dias que são os seus dias de toma.
- Reveja a dose com o seu médico de cada vez que inicia um novo ciclo. Por vezes a dose ou o conjunto de cápsulas que necessita tomar poderá ser diferente do último ciclo.
- Logo que tome o medicamento em casa, se se sentir confuso ou inseguro acerca de como tomar a sua dose, contacte para ser reinstruído antes de iniciar o novo ciclo de tratamento. Erros na forma como toma este medicamento podem ter consequências graves para a saúde.

Se tomar mais Temozolomida Accord do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Temozolomida Accord

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os doentes que tomem Temozolomida em associação com a RT podem experimentar diferentes efeitos secundários diferentes dos doentes que receberam apenas a Temozolomida.

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

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

O tratamento com Temozolomida pode reduzir o número de certos tipos de células sanguíneas. Tal poderá provocar um aumento de equimoses ou hemorragias (perda de sangue), anemia (uma diminuição de glóbulos vermelhos), febre e/ou uma diminuição da resistência às infeções. A redução de células do sangue é geralmente transitória, mas 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 sua dose de Temozolomida será reduzida ou suspensa.

Outros efeitos secundários que têm sido comunicados estão listados abaixo:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 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 secos ou 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 indesejáveis

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

comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Temozolomida Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças, de preferência num armário fechado. A ingestão acidental das cápsulas 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.

Frasco

Não conservar acima de 25°C.

Manter no frasco original. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Saqueta

Não conservar acima de 25 °C.

Manter na embalagem de origem para proteger da humidade.

Informe o seu farmacêutico se detetar qualquer alteração no aspeto das cápsulas.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Temozolomida Accord

A substância ativa é a temozolomida.

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

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

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

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

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

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

Os outros componentes são:

Conteúdo da cápsula:

lactose anidra, sílica coloidal anidra, amidoglicolato sódico tipo A, ácido tartárico, ácido esteárico

Invólucro da cápsula:

Temozolomida Accord 5 mg cápsulas: Gelatina, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro amarelo (E 172), carmim de indigo (E 132), água

Temozolomida Accord 20 mg cápsulas: Gelatina, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro amarelo (E 172), água

Temozolomida Accord 100 mg cápsulas: Gelatina, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro vermelho (E 172), água

Temozolomida Accord 140 mg cápsulas: Gelatina, dióxido de titânio (E 171), carmim de indigo (E 132), água

Temozolomida Accord 180 mg cápsulas: Gelatina, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro amarelo (E 172), óxido de ferro vermelho (E 172), água

Temozolomida Accord 250 mg cápsulas: Gelatina, dióxido de titânio (E 171), água

A tinta de impressão:

shellac, propilenoglicol, óxido de ferro preto (E172) e hidróxido de potássio.

Qual o aspeto de Temozolomida Accord e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Temozolomida Accord 5 mg têm um corpo branco, uma tampa verde e são impressas com “TMZ” na capa e “5” no corpo com tinta preta.

As cápsulas de Temozolomida Accord 20 mg têm um corpo branco, uma tampa amarela e são impressas com “TMZ” na capa e “20” no corpo com tinta preta.

As cápsulas de Temozolomida Accord 100 mg têm um corpo branco, uma tampa cor-de-rosa e são impressas com “TMZ” na capa e “100” no corpo com tinta preta.

As cápsulas de Temozolomida Accord 140 mg têm um corpo branco, uma tampa azul e são impressas com “TMZ” na capa e “140” no corpo com tinta preta.

As cápsulas de Temozolomida Accord 180 mg têm um corpo branco, uma tampa castanha e são impressas com “TMZ” na capa e “180” no corpo com tinta preta.

As cápsulas de Temozolomida Accord 250 mg têm um corpo branco, uma tampa branca e são impressas com “TMZ” na capa e “250” no corpo com tinta preta.

As cápsulas para administração oral são fornecidas em frascos de vidro âmbar, contendo 5 ou 20 cápsulas.

Cada embalagem exterior contém um frasco.

As cápsulas são fornecidas em saquetas contendo 1 cápsula.

Cada embalagem exterior contém 5 ou 20 saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polónia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Países Baixos

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

Outras fontes de informação

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