

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida Sandoz 5 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 168 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

As cápsulas têm um corpo branco, uma cabeça verde e são impressas com tinta preta. A cabeça tem impressa a expressão “TMZ”. O corpo tem impresso o número “5”.

Cada cápsula tem aproximadamente 15,8 mm de comprimento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Temozolomida Sandoz 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 Sandoz deve apenas ser receitada 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 Sandoz é administrada em conjunto com radioterapia focal (fase concomitante), seguindo-se até 6 ciclos de temozolomida (TMZ) em monoterapia (fase de monoterapia).

Fase concomitante

A TMZ é administrada por via oral numa dose diária de 75 mg/m² durante 42 dias concomitantemente com radioterapia focal (60 Gy administrados em 30 frações). Não se recomendam reduções de dose, mas deverá ser decidido semanalmente o atraso ou a suspensão da administração de TMZ, de acordo com critérios de toxicidade hematológicos e não hematológicos. A administração de TMZ pode ser

prolongada para além do período concomitante de 42 dias (até um máximo de 49 dias) desde que as seguintes condições sejam cumpridas:

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

Durante o tratamento deve ser obtido semanalmente um hemograma completo. A administração de TMZ deve ser interrompida temporariamente ou suspensa permanentemente durante a fase concomitante, de acordo com os critérios de toxicidade hematológicos e não hematológicos, tal como referido na Tabela 1.

<i>Tabela 1 Interrupção ou suspensão da administração de TMZ durante a fase concomitante com radioterapia e TMZ</i>		
Toxicidade	Interrupção da TMZ ^a	Suspensão da TMZ
Contagem absoluta de neutrófilos	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Número de plaquetas	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicidade não hematológica dos CCT (exceto para alopecia, náuseas, vômitos)	CCT Grau 2	CCT Grau 3 ou 4

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

Fase de monoterapia

Quatro semanas após completar a fase concomitante de TMZ + RT, a TMZ é administrada durante um período de até 6 ciclos de tratamento em monoterapia. A dose no Ciclo 1 (monoterapia) é de 150 mg/m^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 toxicidade não hematológica dos CCT para o Ciclo 1 seja de Grau ≤ 2 (exceto para alopecia, náuseas, vômitos), a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) seja $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e o número absoluto de plaquetas seja $\geq 100 \times 10^9/l$. Se a dose não tiver sido 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 obtido um hemograma completo no Dia 22 (21 dias após a administração da primeira dose de TMZ). A dose deve ser reduzida ou a administração suspensa de acordo com a Tabela 3.

<i>Tabela 2. Níveis posológicos de TMZ para o tratamento em monoterapia</i>		
Nível posológico	Dose TMZ (mg/m ² /dia)	Observações
-1	100	Redução por toxicidade anterior
0	150	Dose durante o Ciclo 1
1	200	Dose durante os Ciclos 2-6 na ausência de toxicidade

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

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

b: A TMZ deve ser suspensa se:

- o nível de dose -1 (100 mg/m^2) continuar a provocar toxicidade inaceitável
- o mesmo Grau 3 de toxicidade não hematológica (exceto para alopecia, náuseas, vômitos) recorrer após a redução da dose.

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

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

Populações especiais

População pediátrica

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

Doentes com compromisso renal ou hepático

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

As cápsulas têm de ser deglutidas inteiras com um copo de água, não podendo 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 (como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*) e a reativação de infeções (como VHB, CMV) durante o tratamento com TMZ (ver secção 4.8).

Meningoencefalite herpética

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

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

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

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

VHB

Foi descrita a reativação de hepatite devido a vírus da hepatite B, resultando, em alguns casos, em morte. É recomendado consultar especialistas em doenças do fígado antes de iniciar o tratamento em pacientes com serologia positiva para hepatite B (incluindo pacientes com a doença ativa). Durante o tratamento, os pacientes devem ser devidamente monitorizados e tratados.

Hepatotoxicidade

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

assistente deve avaliar o risco/benefício da continuação do tratamento. A toxicidade hepática pode ocorrer algumas semanas ou mais, após o último tratamento com temozolomida.

Neoplasias

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

Terapêutica antiemética

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

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

Doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

A profilaxia antiemética é recomendada antes da dose inicial da fase concomitante, e é fortemente recomendada durante a fase de monoterapia.

Doentes com glioma maligno recorrente ou progressivo

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

Parâmetros laboratoriais

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

Doentes idosos (>70 anos de idade)

Os doentes idosos parecem apresentar um risco mais elevado de sofrer neutropenia e trombocitopenia em comparação com os doentes mais jovens. Assim, devem tomar-se medidas de precaução especiais quando a TMZ for administrada a doentes idosos.

Doentes do sexo feminino

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

Doentes do sexo masculino

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

Lactose

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

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

A administração de TMZ com alimentos provocou uma diminuição de 33 % da $C_{\text{máx}}$ 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, Temozolomida Sandoz deve ser administrada sem alimentos.

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

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

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados na mulher grávida. Nos estudos pré-clínicos efetuados em ratos e coelhos tratados com 150 mg/m² de TMZ, foi demonstrada teratogenicidade e/ou toxicidade fetal (ver secção 5.3). Temozolomida Sandoz 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.

Mulheres com potencial para engravidar

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

Fertilidade masculina

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Experiência em ensaios clínicos

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

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

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em estudos clínicos e notificadas na utilização pós-comercialização com a TMZ estão listadas na Tabela 4. Estas reações são classificadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos e frequência. Os grupos de frequência são definidos segundo a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<i>Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida</i>	
Infeções e infestações	
Frequentes:	Infeções, herpes zoster, faringite ^a , candidíase oral
Pouco frequentes:	Infeção oportunista (incluindo PCP), sepsia [†] , meningoencefalite herpética [†] , infeção por CMV, reativação da infeção por CMV, vírus da hepatite B [†] , herpes simplex, reativação da infeção, infeção de ferida, gastroenterite ^b

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

<i>Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida</i>	
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, eritrodermia, exfoliação cutânea, reação de fotossensibilidade, urticária, exantema, dermatite, aumento da sudorese, alteração da pigmentação
Desconhecido:	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes:	Miopatia, fraqueza muscular, artralgia, dorsalgia, dor musculoesquelética, mialgia
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Polaquiúria, incontinência urinária
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-glutamilttransferase
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Frequentes:	Lesão por radiação ^k

Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida

- ^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 neurosensorial, surdez unilateral
- ^g Inclui dor de ouvidos, desconforto no ouvido
- ^h Inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, desconforto abdominal
- ⁱ Inclui edema periférico, inchaço periférico
- ^j Inclui teste da função hepática aumentada, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, enzimas hepáticas aumentadas
- ^k Inclui lesão por radiação, lesão cutânea por radiação
- [†] Inclui casos com resultado fatal

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

Resultados laboratoriais

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

Glioma maligno recorrente ou progressivo

Resultados laboratoriais

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

Género

Numa análise de farmacocinética da população de ensaios clínicos existiam 101 mulheres e 169 homens com o nadir da contagem de neutrófilos disponível e 110 mulheres e 174 homens com o nadir da contagem de plaquetas disponível. Foram encontradas maiores taxas de neutropenia de Grau 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs. 5 %, e de trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs. 3 % nas mulheres vs. nos 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: L01AX03

Mecanismo de ação

A temozolomida é um fármaco triazeno, que sofre uma rápida conversão química, a um pH fisiológico, em monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC) ativa. Pensa-se que a citotoxicidade da MTIC se deva, 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 do aduto de metilo.

Eficácia e segurança clínicas

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

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

A TMZ foi administrada como terapêutica de último recurso na fase de seguimento em 161 dos 282 doentes (57 %) no braço da RT isolada, e em 62 dos 277 doentes (22 %) no braço de TMZ + RT. O rácio de risco (RR) para a sobrevivência global foi de 1,59 (IC 95 % para um RR=1,33 – 1,91), com um log-rank p < 0,0001 a favor do braço de TMZ. A probabilidade estimada de sobrevivência 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 sobrevivência global (OS) em comparação com a RT isoladamente (Figura 1).

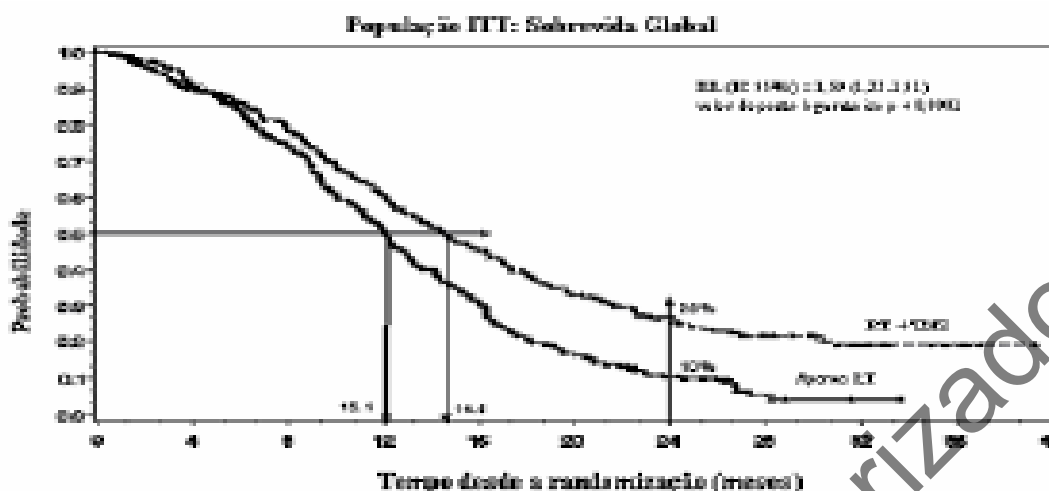


Figura 1 Curvas Kaplan-Meier para a sobrevivência global (população em Intenção de Tratar)

Os resultados do ensaio não foram consistentes no subgrupo de doentes com um estado 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 (Estado de desempenho de Karnofsky [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 o outro correspondeu a um ensaio ativo controlado, de referência, com distribuição aleatória, sobre a TMZ vs. procarbazina, realizado num total de 225 doentes (67 % dos quais submetidos a um tratamento de quimioterapia prévio à base de nitrosureias). Em qualquer um destes ensaios, foi utilizada, como parâmetro de avaliação final primário, a sobrevivência sem progressão (PFS), definida com base em exames de RMNs ou no agravamento neurológico. No ensaio não comparativo, a PFS aos 6 meses era de 19 %, com uma mediana da sobrevivência sem progressão de 2,1 meses e uma mediana da sobrevivência global de 5,4 meses. A taxa de resposta objetiva (ORR) com base em exames de IRM 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 – qui-quadrado $p = 0,008$), sendo a mediana da PFS de 2,89 e 1,88 meses, respetivamente (log-rank $p = 0,0063$). A mediana da sobrevivência foi de 7,34 e 5,66 meses para a TMZ e para a procarbazina, respetivamente (log-rank $p = 0,33$). Decorridos 6 meses, a percentagem dos doentes sobreviventes no ramo da TMZ foi significativamente maior (60 %) do que no ramo da procarbazina (44 %) (qui-quadrado $p = 0,019$). 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 estado 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 estado 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 (log-rank $p = < 0,01$ a 0,03).

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 sobrevivência 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 sobrevivência 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 sobrevivência sem progressão. No que se refere à população elegível com base na histologia, obtiveram-se resultados semelhantes em termos de eficácia. A documentação radiológica de uma resposta positiva ou a não progressão da doença esteve fortemente associada a melhoria ou manutenção da qualidade de vida.

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A TMZ é espontaneamente hidrolisada ao pH fisiológico, principalmente na sua espécie ativa, 3-metil-(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). A MTIC é espontaneamente hidrolisada em 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), um conhecido intermediário na biossíntese de purina e ácido nucleico, e em 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*, a $t_{1/2}$ da MTIC foi semelhante à da temozolomida, 1,8 h.

Absorção

Após a administração oral a doentes adultos, a TMZ é absorvida rapidamente, atingindo concentrações máximas nos primeiros 20 minutos pós-administração (tempos médios compreendidos entre 0,5 e 1,5 horas). Após a administração oral de TMZ radiomarcada com 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 interaja 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 ($t_{1/2}$) plasmática 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-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) ou de metabolitos polares não identificados.

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

Populações especiais

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Lactose anidra
Sílica coloidal anidra
Glicolato de amido sódico tipo A
Ácido tartárico
Ácido esteárico

Invólucro da cápsula:

Gelatina
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Carmim de índigo (E 132)
Água

Tinta de Impressão:

Goma laca

Óxido de ferro preto (E 172)

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.

Conservar na embalagem original.

Manter os frascos hermeticamente fechados para proteger da humidade.

Saqueta

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco

Frascos em vidro âmbar Tipo III com cabeça em polipropileno à prova de crianças contendo 5 ou 20 cápsulas.

Os frascos contêm uma bolsa exsicante.

A cartonagem contém um frasco.

Saqueta

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

Cada saqueta contém 1 cápsula.

Embalagem de 5 ou 20 cápsulas, seladas individualmente em saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

As cápsulas não devem ser abertas. No caso de uma cápsula se danificar, o contacto do seu conteúdo em pó com a pele ou com as mucosas deve ser evitado. No caso de a Temozolomida Sandoz entrar em contacto com a pele ou as mucosas, deverá lavá-las 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

Sandoz GmVH

Biochemiestraße 10

A-6250 Kundl

Áustria

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

EU/1/10/617/001

EU/1/10/617/002

EU/1/10/617/025

EU/1/10/617/026

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: 19 de novembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

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

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida Sandoz 20 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 20 mg de temozolomida.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 14,6 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

As cápsulas têm um corpo branco, uma cabeça amarela e são impressas com tinta preta. A cabeça tem impressa a expressão “TMZ”. O corpo tem impresso o número “20”.

Cada cápsula tem aproximadamente 11,4 mm de comprimento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Temozolomida Sandoz 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 Sandoz deve apenas ser receitada 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 Sandoz é administrada em conjunto com radioterapia focal (fase concomitante), seguindo-se até 6 ciclos de temozolomida (TMZ) em monoterapia (fase de monoterapia).

Fase concomitante

A TMZ é administrada por via oral numa dose diária de 75 mg/m² durante 42 dias concomitantemente com radioterapia focal (60 Gy administrados em 30 frações). Não se recomendam reduções de dose, mas deverá ser decidido semanalmente o atraso ou a suspensão da administração de TMZ, de acordo com critérios de toxicidade hematológicos e não hematológicos. A administração de TMZ pode ser prolongada para além do período concomitante de 42 dias (até um máximo de 49 dias) desde que as seguintes condições sejam cumpridas:

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

Durante o tratamento deve ser obtido semanalmente um hemograma completo. A administração de TMZ deve ser interrompida temporariamente ou suspensa permanentemente durante a fase concomitante de acordo com os critérios de toxicidade hematológicos e não hematológicos, tal como referido na Tabela 1.

<i>Tabela 1 Interrupção ou suspensão da administração de TMZ durante a fase concomitante com radioterapia e TMZ</i>		
Toxicidade	Interrupção da TMZ ^a	Suspensão da TMZ
Contagem absoluta de neutrófilos	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Número de plaquetas	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicidade não hematológica dos CCT (exceto para alopecia, náuseas, vômitos)	CCT Grau 2	CCT Grau 3 ou 4

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

Fase de monoterapia

Quatro semanas após completar a fase concomitante de TMZ + RT, a TMZ é administrada durante um período de até 6 ciclos de tratamento em monoterapia. A dose no Ciclo 1 (monoterapia) é de 150 mg/m² uma vez por dia durante 5 dias, seguindo-se 23 dias sem tratamento. No início do Ciclo 2 a dose é aumentada para 200 mg/m² desde que a toxicidade não hematológica dos CCT para o Ciclo 1 seja de Grau ≤ 2 (exceto para alopecia, náuseas, vômitos), a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) seja $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e o número absoluto de plaquetas seja $\geq 100 \times 10^9/l$. Se a dose não tiver sido aumentada no Ciclo 2, não deverá sê-lo nos ciclos subsequentes. Uma vez aumentada, a dose permanece nos 200 mg/m² diários durante os 5 dias iniciais de cada ciclo subsequente, exceto se ocorrer toxicidade. As reduções da dose e suspensões da administração durante a fase de monoterapia devem ser aplicadas de acordo com as Tabelas 2 e 3.

Durante o tratamento deve ser obtido um hemograma completo no Dia 22 (21 dias após a administração da primeira dose de TMZ). A dose deve ser reduzida ou a administração suspensa de acordo com a Tabela 3.

<i>Tabela 2. Níveis posológicos de TMZ para o tratamento em monoterapia</i>		
Nível posológico	Dose TMZ (mg/m ² /dia)	Observações
-1	100	Redução por toxicidade anterior
0	150	Dose durante o Ciclo 1
1	200	Dose durante os Ciclos 2-6 na ausência de toxicidade

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

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

b: A TMZ deve ser suspensa se:

- o nível de dose -1 (100 mg/m^2) continuar a provocar toxicidade inaceitável
- o mesmo Grau 3 de toxicidade não hematológica (exceto para alopecia, náuseas, vômitos) recorrer após a redução da dose.

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

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

Populações especiais

População pediátrica

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

Doentes com compromisso renal ou hepático

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

As cápsulas têm de ser deglutidas inteiras com um copo de água, não podendo 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 (como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*) e a reativação de infeções (como VHB, CMV) durante o tratamento com TMZ (ver secção 4.8).

Meningoencefalite herpética

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

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

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

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

VHB

Foi descrita a reativação de hepatite devido a vírus da hepatite B, resultando, em alguns casos, em morte. É recomendado consultar especialistas em doenças do fígado antes de iniciar o tratamento em pacientes com serologia positiva para hepatite B (incluindo pacientes com a doença ativa). Durante o tratamento, os pacientes devem ser devidamente monitorizados e tratados.

Hepatotoxicidade

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

assistente deve avaliar o risco/benefício da continuação do tratamento. A toxicidade hepática pode ocorrer algumas semanas ou mais, após o último tratamento com temozolomida.

Neoplasias

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

Terapêutica antiemética

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

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

Doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

A profilaxia antiemética é recomendada antes da dose inicial da fase concomitante, e é fortemente recomendada durante a fase de monoterapia.

Doentes com glioma maligno recorrente ou progressivo

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

Parâmetros laboratoriais

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

Doentes idosos (> 70 anos de idade)

Os doentes idosos parecem apresentar um risco mais elevado de neutropenia e trombocitopenia em comparação com os doentes mais jovens. Assim, devem tomar-se medidas de precaução especiais quando a TMZ for administrada a doentes idosos.

Doentes do sexo feminino

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

Doentes do sexo masculino

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

Lactose

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

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

A administração de TMZ com alimentos provocou uma diminuição de 33 % da $C_{\text{máx}}$ 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, Temozolomida Sandoz deve ser administrada sem alimentos.

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

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

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados na mulher grávida. Nos estudos pré-clínicos efetuados em ratos e coelhos tratados com 150 mg/m² de TMZ, foi demonstrada teratogenicidade e/ou toxicidade fetal (ver secção 5.3). Temozolomida Sandoz 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.

Mulheres com potencial para engravidar

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

Fertilidade masculina

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Experiência em ensaios clínicos

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

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

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em estudos clínicos e notificadas na utilização pós-comercialização com a TMZ estão listadas na Tabela 4. Estas reações são classificadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos e frequência. Os grupos de frequência são definidos segundo a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

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

Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida

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)
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

Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida

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 neurosensorial, surdez unilateral

^g Inclui dor de ouvidos, desconforto no ouvido

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

ⁱ Inclui edema periférico, inchaço periférico

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

^k Inclui lesão por radiação, lesão cutânea por radiação

[†] Inclui casos com resultado fatal

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

Resultados laboratoriais

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

Glioma maligno recorrente ou progressivo

Resultados laboratoriais

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

Género

Numa análise de farmacocinética da população de ensaios clínicos existiam 101 mulheres e 169 homens com o nadir da contagem de neutrófilos disponível e 110 mulheres e 174 homens com o nadir da contagem de plaquetas disponível. Foram encontradas maiores taxas de neutropenia de Grau 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, e de trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 % nas mulheres do que nos 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 assuma maior gravidade com doses mais elevadas. Um doente tomou uma sobredosagem de 10.000 mg (dose total num ciclo único, durante 5 dias), e as reações adversas notificadas foram pancitopenia, pirexia, falência multiorgânica e morte. Existem notificações de doentes que tomaram a dose recomendada por mais de 5 dias de tratamento (até 64 dias) com acontecimentos adversos notificados que incluem supressão da medula óssea, com ou sem infeção, nalguns casos grave e prolongada e resultando em morte. Em caso de sobredosagem, é necessária avaliação hematológica. Devem ser fornecidas medidas de suporte de acordo com as necessidades.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos – Outros agentes alquilantes, código ATC: L01AX03

Mecanismo de ação

A temozolomida é um fármaco triazeno, que sofre uma rápida conversão química, a um pH fisiológico, em monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC) ativa. Pensa-se que a citotoxicidade da MTIC se deva, 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 do aduto de metilo.

Eficácia e segurança clínicas

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

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

controle 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. O rácio de risco (RR)) para a sobrevivência global foi de 1,59 (IC 95 % para um RR=1,33 – 1,91), com um log-rank $p < 0,0001$ a favor do braço de TMZ. A probabilidade estimada de sobrevivência 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 sobrevivência global (OS) em comparação com a RT isoladamente (Figura 1).

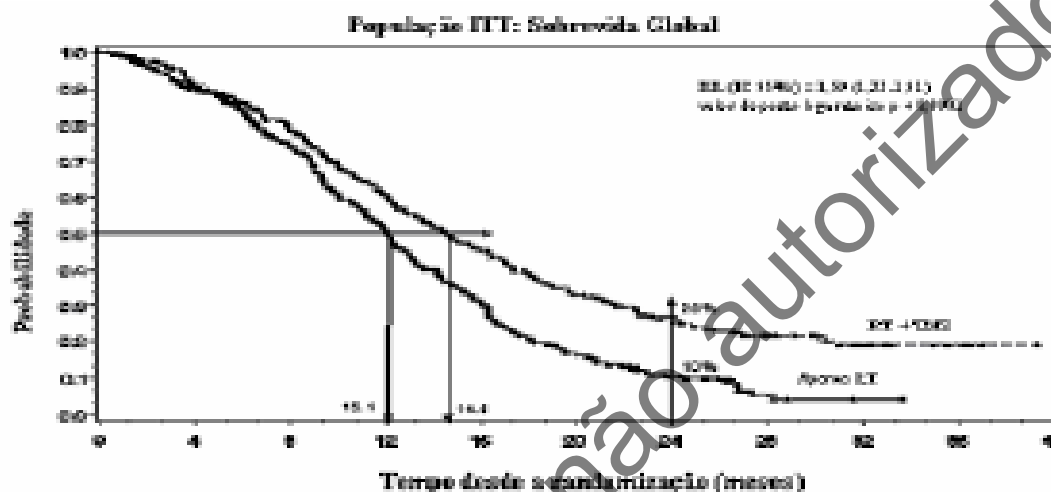


Figura 1 Curvas Kaplan-Meier para a sobrevivência global (população em Intenção de Tratar)

Os resultados do ensaio não foram consistentes no subgrupo de doentes com um estado 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 (estado de desempenho de Karnofsky [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 o outro correspondeu a um ensaio ativo controlado, de referência, com distribuição aleatória, sobre a TMZ vs. procarbazina, realizado num total de 225 doentes (67 % dos quais submetidos a um tratamento de quimioterapia prévio à base de nitrosureias). Em qualquer um destes ensaios, foi utilizada, como parâmetro de avaliação final primário, a sobrevivência sem progressão (PFS), definida com base em exames de IRM ou no agravamento neurológico. No ensaio não comparativo, a PFS aos 6 meses era de 19 %, com uma mediana da sobrevivência sem progressão de 2,1 meses e uma mediana da sobrevivência global de 5,4 meses. A taxa de resposta objetiva (ORR) com base em exames de IRM 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 – qui-quadrado $p = 0,008$), sendo a mediana da PFS de 2,89 e 1,88 meses, respetivamente (log-rank $p = 0,0063$). A mediana da sobrevivência foi de 7,34 e 5,66 meses para a TMZ e para a procarbazina, respetivamente (log-rank $p = 0,33$). Decorridos 6 meses, a percentagem dos doentes sobreviventes no ramo da TMZ foi significativamente maior (60 %) do que no ramo da procarbazina (44 %) (qui-quadrado $p = 0,019$).

Nos doentes previamente submetidos a quimioterapia foi demonstrado um benefício nos que apresentavam um KPS $\geq$ 80.

Os dados relativos ao intervalo de tempo decorrido até ao agravamento do estado 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 estado 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 (log-rank $p = < 0,01$ a $0,03$).

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 sobrevivência 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 sobrevivência 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 sobrevivência sem progressão. No que se refere à população elegível com base na histologia, obtiveram-se resultados semelhantes em termos de eficácia. A documentação radiológica de uma resposta positiva ou a não progressão da doença esteve fortemente associada a melhoria ou manutenção da qualidade de vida.

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A TMZ é espontaneamente hidrolisada ao pH fisiológico, principalmente na sua espécie ativa, 3-metil-(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). A MTIC é espontaneamente hidrolisada em 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), um conhecido intermediário na biossíntese de purina e ácido nucleico, e em 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*, a $t_{1/2}$ da MTIC foi semelhante à da temozolomida, 1,8 h.

Absorção

Após a administração oral a doentes adultos, a TMZ é absorvida rapidamente, atingindo concentrações máximas nos primeiros 20 minutos pós-administração (tempos médios compreendidos entre 0,5 e 1,5 horas). Após a administração oral de TMZ radiomarcada com 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 interaja 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 ($t_{1/2}$) plasmática é de, aproximadamente, 1,8 horas. A mais importante via de eliminação de ^{14}C é renal. Após a administração oral, cerca de 5 % a 10 % da dose é recuperada na urina, sob a forma inalterada, no período de 24 horas, sendo o restante excretado sob a forma de ácido temozolomídico, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) ou de metabolitos polares não identificados.

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

Populações especiais

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Lactose anidra

Sílica coloidal anidra

Glicolato de amido sódico tipo A

Ácido tartárico

Ácido esteárico

Invólucro da cápsula:

Gelatina

Dióxido de titânio (E 171)

Óxido de ferro amarelo (E 172)

Água

Tinta de Impressão:

Goma laca

Óxido de ferro preto (E 172)

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.

Conservar na embalagem original.

Manter os frascos hermeticamente fechados para proteger da humidade.

Saquetas

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco

Frascos em vidro âmbar Tipo III com cabeça em polipropileno à prova de crianças contendo 5 ou 20 cápsulas.

Os frascos contêm uma bolsa exsicante.

A cartonagem contém um frasco.

Saqueta

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

Cada saqueta contém 1 cápsula.

Embalagem de 5 ou 20 cápsulas, seladas individualmente em saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

As cápsulas não devem ser abertas. No caso de uma cápsula se danificar, o contacto do seu conteúdo em pó com a pele ou com as mucosas deve ser evitado. No caso de a Temozolomida Sandoz entrar em contacto com a pele ou as mucosas, deverá lavá-las 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

Sandoz GmVH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/005
EU/1/10/617/006
EU/1/10/617/027
EU/1/10/617/028

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: 19 de novembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida Sandoz 100 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 100 mg de temozolomida.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 73 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

As cápsulas têm um corpo branco, uma cabeça rosa e são impressas com tinta preta. A cabeça tem impressa a expressão “TMZ”. O corpo tem impresso o número “100”.

Cada cápsula tem aproximadamente 15,8 mm de comprimento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Temozolomida Sandoz 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 Sandoz deve apenas ser receitada 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 Sandoz é administrada em conjunto com radioterapia focal (fase concomitante), seguindo-se até 6 ciclos de temozolomida (TMZ) em monoterapia (fase de monoterapia).

Fase concomitante

A TMZ é administrada por via oral numa dose diária de 75 mg/m² durante 42 dias concomitantemente com radioterapia focal (60 Gy administrados em 30 frações). Não se recomendam reduções de dose, mas deverá ser decidido semanalmente o atraso ou a suspensão da administração de TMZ, de acordo com critérios de toxicidade hematológicos e não hematológicos. A administração de TMZ pode ser

prolongada para além do período concomitante de 42 dias (até um máximo de 49 dias) desde que as seguintes condições sejam cumpridas:

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

Durante o tratamento deve ser obtido semanalmente um hemograma completo. A administração de TMZ deve ser interrompida temporariamente ou suspensa permanentemente durante a fase concomitante de acordo com os critérios de toxicidade hematológicos e não hematológicos, tal como referido na Tabela 1.

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

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

Fase de monoterapia

Quatro semanas após completar a fase concomitante de TMZ + RT, a TMZ é administrada durante um período de até 6 ciclos de tratamento em monoterapia. A dose no Ciclo 1 (monoterapia) é de 150 mg/m² uma vez por dia durante 5 dias, seguindo-se 23 dias sem tratamento. No início do Ciclo 2 a dose é aumentada para 200 mg/m² desde que a toxicidade não hematológica dos CCT para o Ciclo 1 seja de Grau ≤ 2 (exceto para alopecia, náuseas, vômitos), a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) seja $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e o número absoluto de plaquetas seja $\geq 100 \times 10^9/l$. Se a dose não tiver sido aumentada no Ciclo 2, não deverá sê-lo nos ciclos subsequentes. Uma vez aumentada, a dose permanece nos 200 mg/m² diários durante os 5 dias iniciais de cada ciclo subsequente, exceto se ocorrer toxicidade. As reduções da dose e suspensões da administração durante a fase de monoterapia devem ser aplicadas de acordo com as Tabelas 2 e 3.

Durante o tratamento deve ser obtido um hemograma completo no Dia 22 (21 dias após a administração da primeira dose de TMZ). A dose deve ser reduzida ou a administração suspensa de acordo com a Tabela 3.

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

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

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

b: A TMZ deve ser suspensa se:

- o nível de dose -1 (100 mg/m^2) continuar a provocar toxicidade inaceitável
- o mesmo Grau 3 de toxicidade não hematológica (exceto para alopecia, náuseas, vômitos) recorrer após a redução da dose.

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

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

Populações especiais

População pediátrica

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

Doentes com compromisso renal ou hepático

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

As cápsulas têm de ser deglutidas inteiras com um copo de água, não podendo 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 (como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*) e a reativação de infeções (como VHB, CMV) durante o tratamento com TMZ (ver secção 4.8).

Meningoencefalite herpética

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

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

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

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

VHB

Foi descrita a reativação de hepatite devido a vírus da hepatite B, resultando, em alguns casos, em morte. É recomendado consultar especialistas em doenças do fígado antes de iniciar o tratamento em pacientes com serologia positiva para hepatite B (incluindo pacientes com a doença ativa). Durante o tratamento, os pacientes devem ser devidamente monitorizados e tratados.

Hepatotoxicidade

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

assistente deve avaliar o risco/benefício da continuação do tratamento. A toxicidade hepática pode ocorrer algumas semanas ou mais, após o último tratamento com temozolomida.

Neoplasias

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

Terapêutica antiemética

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

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

Doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

A profilaxia antiemética é recomendada antes da dose inicial da fase concomitante, e é fortemente recomendada durante a fase de monoterapia.

Doentes com glioma maligno recorrente ou progressivo

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

Parâmetros laboratoriais

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

Doentes idosos (> 70 anos de idade)

Os doentes idosos parecem apresentar um risco mais elevado de neutropenia e trombocitopenia em comparação com os doentes mais jovens. Assim, devem tomar-se medidas de precaução especiais quando a TMZ for administrada a doentes idosos.

Doentes do sexo feminino

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

Doentes do sexo masculino

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

Lactose

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

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

A administração de TMZ com alimentos provocou uma diminuição de 33 % da $C_{\text{máx}}$ 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, Temozolomida Sandoz deve ser administrada sem alimentos.

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

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

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados na mulher grávida. Nos estudos pré-clínicos efetuados em ratos e coelhos tratados com 150 mg/m² de TMZ, foi demonstrada teratogenicidade e/ou toxicidade fetal (ver secção 5.3). Temozolomida Sandoz 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.

Mulheres com potencial para engravidar

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

Fertilidade masculina

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Experiência em ensaios clínicos

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

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

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em estudos clínicos e notificadas na utilização pós-comercialização com a TMZ estão listadas na Tabela 4. Estas reações são classificadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos e frequência. Os grupos de frequência são definidos segundo a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

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

Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida

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

Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida

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 neurosensorial, surdez unilateral

^g Inclui dor de ouvidos, desconforto no ouvido

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

ⁱ Inclui edema periférico, inchaço periférico

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

^k Inclui lesão por radiação, lesão cutânea por radiação

[†] Inclui casos com resultado fatal

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

Resultados laboratoriais

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

Glioma maligno recorrente ou progressivo

Resultados laboratoriais

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

Género

Numa análise de farmacocinética da população de ensaios clínicos existiam 101 mulheres e 169 homens com o nadir da contagem de neutrófilos disponível e 110 mulheres e 174 homens com o nadir da contagem de plaquetas disponível. Foram encontradas maiores taxas de neutropenia de Grau 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs. 5 %, e de trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs. 3 % nas mulheres vs. nos 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 assuma maior gravidade com doses mais elevadas. Um doente tomou uma sobredosagem de 10.000 mg (dose total num ciclo único, durante 5 dias), e as reações adversas notificadas foram pancitopenia, pirexia, falência multiorgânica e morte. Existem notificações de doentes que tomaram a dose recomendada por mais de 5 dias de tratamento (até 64 dias) com acontecimentos adversos notificados que incluem supressão da medula óssea, com ou sem infeção, nalguns casos grave e prolongada e resultando em morte. Em caso de sobredosagem, é necessária avaliação hematológica. Devem ser fornecidas medidas de suporte de acordo com as necessidades.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos – Outros agentes alquilantes, código ATC: L01AX03

Mecanismo de ação

A temozolomida é um fármaco triazeno, que sofre uma rápida conversão química, a um pH fisiológico, em monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC) ativa. Pensa-se que a citotoxicidade da MTIC se deva, 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 do aduto de metilo.

Eficácia e segurança clínicas

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

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

controle 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.

O rácio de risco (RR) para a sobrevivência global foi de 1,59 (IC 95 % para um RR=1,33 – 1,91), com um log-rank $p < 0,0001$ a favor do braço de TMZ. A probabilidade estimada de sobrevivência 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 sobrevivência global (OS) em comparação com a RT isoladamente (Figura 1).

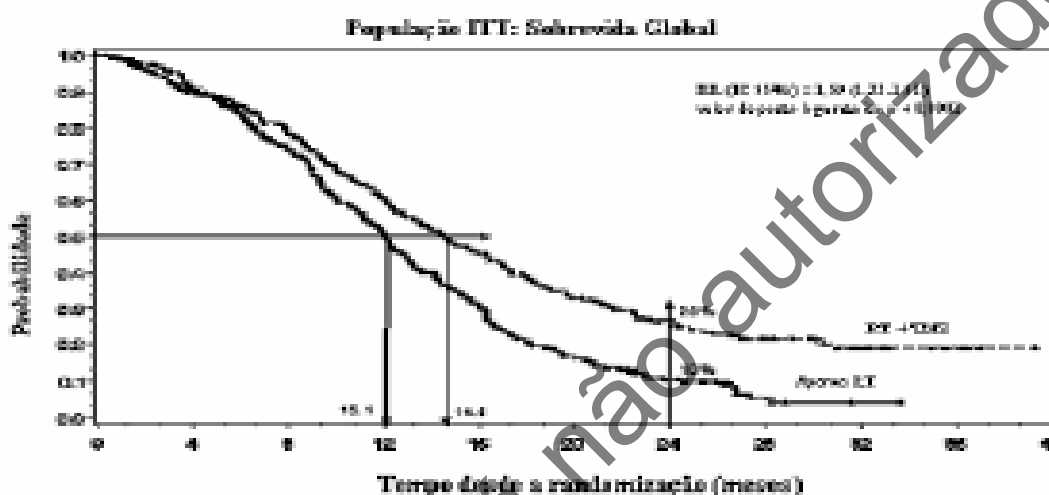


Figura 1 Curvas Kaplan-Meier para a sobrevivência global (população em Intenção de Tratar)

Os resultados do ensaio não foram consistentes no subgrupo de doentes com um estado 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 (estado de desempenho de Karnofsky [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 o outro correspondeu a um ensaio ativo controlado, de referência, com distribuição aleatória, sobre a TMZ vs. procarbazina, realizado num total de 225 doentes (67 % dos quais submetidos a um tratamento de quimioterapia prévio à base de nitrosureias). Em qualquer um destes ensaios, foi utilizada, como parâmetro de avaliação final primário, a sobrevivência sem progressão (PFS), definida com base em exames de IRM ou no agravamento neurológico. No ensaio não comparativo, a PFS aos 6 meses era de 19 %, com uma mediana da sobrevivência sem progressão de 2,1 meses e uma mediana da sobrevivência global de 5,4 meses. A taxa de resposta objetiva (ORR) com base em exames de IRM 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 – qui-quadrado $p = 0,008$), sendo a mediana da PFS de 2,89 e 1,88 meses, respetivamente (log-rank $p = 0,0063$). A mediana da sobrevivência foi de 7,34 e 5,66 meses para a TMZ e para a procarbazina, respetivamente (log-rank $p = 0,33$). Decorridos 6 meses, a percentagem dos doentes sobreviventes no ramo da TMZ foi

significativamente maior (60 %) do que no ramo da procarbazina (44 %) (qui-quadrado $p = 0,019$). 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 estado 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 estado 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 (log-rank $p = < 0,01$ a $0,03$).

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 sobrevivência 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 sobrevivência 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 sobrevivência sem progressão. No que se refere à população elegível com base na histologia, obtiveram-se resultados semelhantes em termos de eficácia. A documentação radiológica de uma resposta positiva ou a não progressão da doença esteve fortemente associada a melhoria ou manutenção da qualidade de vida.

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A TMZ é espontaneamente hidrolisada ao pH fisiológico, principalmente na sua espécie ativa, 3-metil-(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). A MTIC é espontaneamente hidrolisada em 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), um conhecido intermediário na biossíntese de purina e ácido nucleico, e em 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*, a $t_{1/2}$ da MTIC foi semelhante à da temozolomida, 1,8 h.

Absorção

Após a administração oral a doentes adultos, a TMZ é absorvida rapidamente, atingindo concentrações máximas nos primeiros 20 minutos pós-administração (tempos médios compreendidos entre 0,5 e 1,5 horas). Após a administração oral de TMZ radiomarcada com 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 interaja 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 ($t_{1/2}$) plasmática é de, aproximadamente, 1,8 horas. A mais importante via de eliminação de ^{14}C é renal. Após a administração oral, cerca de 5 % a 10 % da dose é recuperada na urina, sob a forma inalterada, no período de 24 horas, sendo o restante excretado sob a forma de ácido temozolomídico, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) ou de metabolitos polares não identificados.

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

Populações especiais

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Lactose anidra

Sílica coloidal anidra

Glicolato de amido sódico tipo A
Ácido tartárico
Ácido esteárico

Invólucro da cápsula:

Gelatina
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Água

Tinta de Impressão:

Goma laca
Óxido de ferro preto (E 172)
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.
Conservar na embalagem original.
Manter os frascos hermeticamente fechados para proteger da humidade.

Saqueta

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco

Frascos em vidro âmbar Tipo III com cabeça em polipropileno à prova de crianças contendo 5 ou 20 cápsulas.
Os frascos contêm uma bolsa exsicante.
A cartonagem contém um frasco.

Saqueta

Saqueta de poliéster/alumínio/polietileno (PET/alu/PE).
Cada saqueta contém 1 cápsula.
Embalagem de 5 ou 20 cápsulas, seladas individualmente em saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

As cápsulas não devem ser abertas. No caso de uma cápsula se danificar, o contacto do seu conteúdo em pó com a pele ou com as mucosas deve ser evitado. No caso de a Temozolomida Sandoz entrar em contacto com a pele ou as mucosas, deverá lavá-las 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

Sandoz GmVH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/009
EU/1/10/617/010
EU/1/10/617/029
EU/1/10/617/030

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: 19 de novembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida Sandoz 140 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 140 mg de temozolomida.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 102,2 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

As cápsulas têm um corpo branco, uma cabeça azul transparente e são impressas com tinta preta. A cabeça tem impressa a expressão “TMZ”. O corpo tem impresso o número “140”.

Cada cápsula tem aproximadamente 19,3 mm de comprimento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Temozolomida Sandoz 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 Sandoz deve apenas ser receitada 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 Sandoz é administrada em conjunto com radioterapia focal (fase concomitante), seguindo-se até 6 ciclos de temozolomida (TMZ) em monoterapia (fase de monoterapia).

Fase concomitante

A TMZ é administrada por via oral numa dose diária de 75 mg/m² durante 42 dias concomitantemente com radioterapia focal (60 Gy administrados em 30 frações). Não se recomendam reduções de dose, mas deverá ser decidido semanalmente o atraso ou a suspensão da administração de TMZ, de acordo com critérios de toxicidade hematológicos e não hematológicos. A administração de TMZ pode ser

prolongada para além do período concomitante de 42 dias (até um máximo de 49 dias) desde que as seguintes condições sejam cumpridas:

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

Durante o tratamento deve ser obtido semanalmente um hemograma completo. 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 da TMZ ^a	Suspensão da TMZ
Contagem absoluta de neutrófilos	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Número de plaquetas	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicidade não hematológica dos CCT (exceto para alopecia, náuseas, vômitos)	CCT Grau 2	CCT Grau 3 ou 4

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

Fase de monoterapia

Quatro semanas após completar a fase concomitante de TMZ + RT, a TMZ é administrada durante um período de até 6 ciclos de tratamento em monoterapia. A dose no Ciclo 1 (monoterapia) é de 150 mg/m^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 toxicidade não hematológica dos CCT para o Ciclo 1 seja de Grau ≤ 2 (exceto para alopecia, náuseas, vômitos), a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) seja $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e o número absoluto de plaquetas seja $\geq 100 \times 10^9/l$. Se a dose não tiver sido 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 obtido um hemograma completo 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 posológicos de TMZ para o tratamento em monoterapia

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

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

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

b: A TMZ deve ser suspensa se:

- o nível de dose -1 (100 mg/m^2) continuar a provocar toxicidade inaceitável
- o mesmo Grau 3 de toxicidade não hematológica (exceto para alopecia, náuseas, vômitos) recorrer após a redução da dose.

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

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

Populações especiais

População pediátrica

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

Doentes com compromisso renal ou hepático

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

As cápsulas têm de ser deglutidas inteiras com um copo de água, não podendo 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 (como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*) e a reativação de infeções (como VHB, CMV) durante o tratamento com TMZ (ver secção 4.8).

Meningoencefalite herpética

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

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

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

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

VHB

Foi descrita a reativação de hepatite devido a vírus da hepatite B, resultando, em alguns casos, em morte. É recomendado consultar especialistas em doenças do fígado antes de iniciar o tratamento em pacientes com serologia positiva para hepatite B (incluindo pacientes com a doença ativa). Durante o tratamento, os pacientes devem ser devidamente monitorizados e tratados.

Hepatotoxicidade

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

assistente deve avaliar o risco/benefício da continuação do tratamento. A toxicidade hepática pode ocorrer algumas semanas ou mais, após o último tratamento com temozolomida.

Neoplasias

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

Terapêutica antiemética

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

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

Doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

A profilaxia antiemética é recomendada antes da dose inicial da fase concomitante, e é fortemente recomendada durante a fase de monoterapia.

Doentes com glioma maligno recorrente ou progressivo

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

Parâmetros laboratoriais

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

Doentes idosos (> 70 anos de idade)

Os doentes idosos parecem apresentar um risco mais elevado de neutropenia e trombocitopenia em comparação com os doentes mais jovens. Assim, devem tomar-se medidas de precaução especiais quando a TMZ for administrada a doentes idosos.

Doentes do sexo feminino

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

Doentes do sexo masculino

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

Lactose

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

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

A administração de TMZ com alimentos provocou uma diminuição de 33 % da $C_{\text{máx}}$ 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, Temozolomida Sandoz deve ser administrada sem alimentos.

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

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

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados na mulher grávida. Nos estudos pré-clínicos efetuados em ratos e coelhos tratados com 150 mg/m² de TMZ, foi demonstrada teratogenicidade e/ou toxicidade fetal (ver secção 5.3). Temozolomida Sandoz 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.

Mulheres com potencial para engravidar

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

Fertilidade masculina

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Experiência em ensaios clínicos

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

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

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em estudos clínicos e notificadas na utilização pós-comercialização com a TMZ estão listadas na Tabela 4. Estas reações são classificadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos e frequência. Os grupos de frequência são definidos segundo a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

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

Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida

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:	Neurólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angiedema, eritema multiforme, eritrodermite, exfoliação cutânea, reação de fotossensibilidade, urticária, exantema, dermatite, aumento da sudorese, alteração da pigmentação
Desconhecido:	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes:	Miopatia, fraqueza muscular, artralgia, dorsalgia, dor musculoesquelética, mialgia
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Polaquiúria, incontinência urinária
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

Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida

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 neurosensorial, surdez unilateral

^g Inclui dor de ouvidos, desconforto no ouvido

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

ⁱ Inclui edema periférico, inchaço periférico

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

^k Inclui lesão por radiação, lesão cutânea por radiação

[†] Inclui casos com resultado fatal

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

Resultados laboratoriais

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

Glioma maligno recorrente ou progressivo

Resultados laboratoriais

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

Género

Numa análise de farmacocinética da população de ensaios clínicos existiam 101 mulheres e 169 homens com o nadir da contagem de neutrófilos disponível e 110 mulheres e 174 homens com o nadir da contagem de plaquetas disponível. Foram encontradas maiores taxas de neutropenia de Grau 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs. 5 %, e de trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs. 3 % nas mulheres vs. nos 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 assuma maior gravidade com doses mais elevadas. Um doente tomou uma sobredosagem de 10.000 mg (dose total num ciclo único, durante 5 dias), e as reações adversas notificadas foram pancitopenia, pirexia, falência multiorgânica e morte. Existem notificações de doentes que tomaram a dose recomendada por mais de 5 dias de tratamento (até 64 dias) com acontecimentos adversos notificados que incluem supressão da medula óssea, com ou sem infeção, nalguns casos grave e prolongada e resultando em morte. Em caso de sobredosagem, é necessária avaliação hematológica. Devem ser fornecidas medidas de suporte de acordo com as necessidades.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos – Outros agentes alquilantes, código ATC: L01AX03

Mecanismo de ação

A temozolomida é um fármaco triazeno, que sofre uma rápida conversão química, a um pH fisiológico, em monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC) ativa. Pensa-se que a citotoxicidade da MTIC se deva, 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 do aduto de metilo.

Eficácia e segurança clínicas

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

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

controle 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. O rácio de risco (RR) para a sobrevivência global foi de 1,59 (IC 95 % para um RR=1,33 – 1,91), com um log-rank $p < 0,0001$ a favor do braço de TMZ. A probabilidade estimada de sobrevivência 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 sobrevivência global (OS) em comparação com a RT isoladamente (Figura 1).

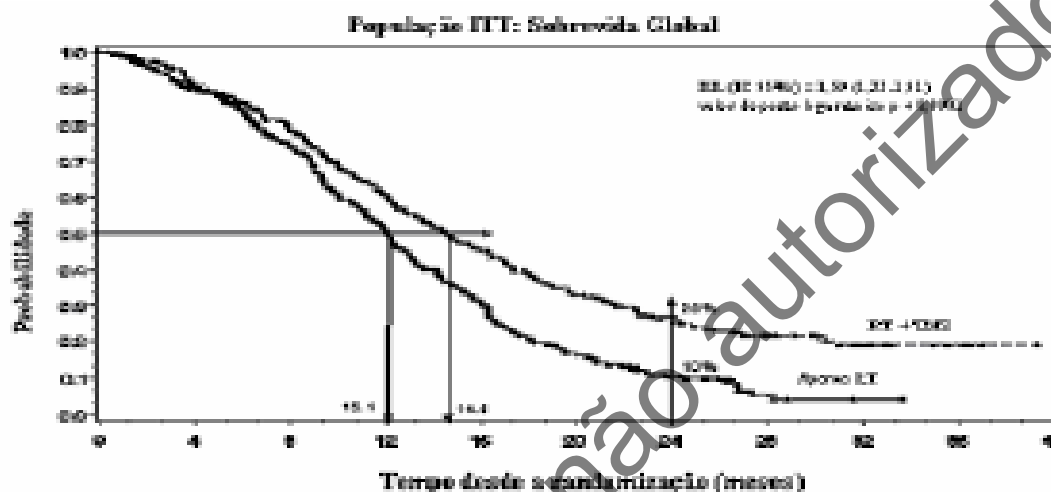


Figura 1 Curvas Kaplan-Meier para a sobrevivência global (população em Intenção de Tratar)

Os resultados do ensaio não foram consistentes no subgrupo de doentes com um estado 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 (estado de desempenho de Karnofsky [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 o outro correspondeu a um ensaio ativo controlado, de referência, com distribuição aleatória, sobre a TMZ vs. procarbazina, realizado num total de 225 doentes (67 % dos quais submetidos a um tratamento de quimioterapia prévio à base de nitrosureias). Em qualquer um destes ensaios, foi utilizada, como parâmetro de avaliação final primário, a sobrevivência sem progressão (PFS), definida com base em exames de IRM ou no agravamento neurológico. No ensaio não comparativo, a PFS aos 6 meses era de 19 %, com uma mediana da sobrevivência sem progressão de 2,1 meses e uma mediana da sobrevivência global de 5,4 meses. A taxa de resposta objetiva (ORR) com base em exames de IRM 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 – qui-quadrado $p = 0,008$), sendo a mediana da PFS de 2,89 e 1,88 meses, respetivamente (log-rank $p = 0,0063$). A mediana da sobrevivência foi de 7,34 e 5,66 meses para a TMZ e para a procarbazina, respetivamente (log-rank $p = 0,33$). Decorridos 6 meses, a percentagem dos doentes sobreviventes no ramo da TMZ foi significativamente maior (60 %) do que no ramo da procarbazina (44 %) (qui-quadrado $p = 0,019$).

Nos doentes previamente submetidos a quimioterapia foi demonstrado um benefício nos que apresentavam um KPS $\geq$ 80.

Os dados relativos ao intervalo de tempo decorrido até ao agravamento do estado 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 estado 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 (log-rank $p = < 0,01$ a $0,03$).

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 sobrevivência 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 sobrevivência 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 sobrevivência sem progressão. No que se refere à população elegível com base na histologia, obtiveram-se resultados semelhantes em termos de eficácia. A documentação radiológica de uma resposta positiva ou a não progressão da doença esteve fortemente associada a melhoria ou manutenção da qualidade de vida.

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A TMZ é espontaneamente hidrolisada ao pH fisiológico, principalmente na sua espécie ativa, 3-metil-(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). A MTIC é espontaneamente hidrolisada em 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), um conhecido intermediário na biossíntese de purina e ácido nucleico, e em 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*, a $t_{1/2}$ da MTIC foi semelhante à da temozolomida, 1,8 h.

Absorção

Após a administração oral a doentes adultos, a TMZ é absorvida rapidamente, atingindo concentrações máximas nos primeiros 20 minutos pós-administração (tempos médios compreendidos entre 0,5 e 1,5 horas). Após a administração oral de TMZ radiomarcada com 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 interaja 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 ($t_{1/2}$) plasmática é de, aproximadamente, 1,8 horas. A mais importante via de eliminação de ^{14}C é renal. Após a administração oral, cerca de 5 % a 10 % da dose é recuperada na urina, sob a forma inalterada, no período de 24 horas, sendo o restante excretado sob a forma de ácido temozolomídico, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) ou de metabolitos polares não identificados.

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

Populações especiais

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Lactose anidra

Sílica coloidal anidra

Glicolato de amido sódico tipo A

Ácido tartárico

Ácido esteárico

Invólucro da cápsula:

Gelatina

Dióxido de titânio (E 171)

Carmim de índigo (E 132)

Água

Tinta de Impressão:

Goma laca

Óxido de ferro preto (E 172)

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.

Conservar na embalagem original.

Manter os frascos hermeticamente fechados para proteger da humidade.

Saqueta

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco

Frascos em vidro âmbar Tipo III com cabeça em polipropileno à prova de crianças contendo 5 ou 20 cápsulas.

Os frascos contêm uma bolsa exsicante.

A cartonagem contém um frasco.

Saquetas

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

Cada saqueta contém 1 cápsula.

Embalagem de 5 ou 20 cápsulas, seladas individualmente em saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

As cápsulas não devem ser abertas. No caso de uma cápsula se danificar, o contacto do seu conteúdo em pó com a pele ou com as mucosas deve ser evitado. No caso de a Temozolomida Sandoz entrar em contacto com a pele ou as mucosas, deverá lavá-las 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

Sandoz GmVH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/013
EU/1/10/617/014
EU/1/10/617/031
EU/1/10/617/032

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: 19 de novembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida Sandoz 180 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 180 mg de temozolomida.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 131,4 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

As cápsulas têm um corpo branco, uma cabeça castanha e são impressas com tinta preta. A cabeça tem impressa a expressão “TMZ”. O corpo tem impresso o número “180”.

Cada cápsula tem aproximadamente 19,3 mm de comprimento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Temozolomida Sandoz 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 Sandoz deve apenas ser receitada 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 Sandoz é administrada em conjunto com radioterapia focal (fase concomitante), seguindo-se até 6 ciclos de temozolomida (TMZ) em monoterapia (fase de monoterapia).

Fase concomitante

A TMZ é administrada por via oral numa dose diária de 75 mg/m² durante 42 dias concomitantemente com radioterapia focal (60 Gy administrados em 30 frações). Não se recomendam reduções de dose, mas deverá ser decidido semanalmente o atraso ou a suspensão da administração de TMZ, de acordo com critérios de toxicidade hematológicos e não hematológicos. A administração de TMZ pode ser

prolongada para além do período concomitante de 42 dias (até um máximo de 49 dias) desde que as seguintes condições sejam cumpridas:

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

Durante o tratamento deve ser obtido semanalmente um hemograma completo. 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 da TMZ ^a	Suspensão da TMZ
Contagem absoluta de neutrófilos	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Número de plaquetas	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicidade não hematológica dos CCT (exceto para alopecia, náuseas, vômitos)	CCT Grau 2	CCT Grau 3 ou 4

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

Fase de monoterapia

Quatro semanas após completar a fase concomitante de TMZ + RT, a TMZ é administrada durante um período de até 6 ciclos de tratamento em monoterapia. A dose no Ciclo 1 (monoterapia) é de 150 mg/m² uma vez por dia durante 5 dias, seguindo-se 23 dias sem tratamento. No início do Ciclo 2 a dose é aumentada para 200 mg/m² desde que a toxicidade não hematológica dos CCT para o Ciclo 1 seja de Grau ≤ 2 (exceto para alopecia, náuseas, vômitos), a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) seja $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e o número absoluto de plaquetas seja $\geq 100 \times 10^9/l$. Se a dose não tiver sido aumentada no Ciclo 2, não deverá sê-lo nos ciclos subsequentes. Uma vez aumentada, a dose permanece nos 200 mg/m² diários durante os 5 dias iniciais de cada ciclo subsequente, exceto se ocorrer toxicidade. As reduções da dose e suspensões da administração durante a fase de monoterapia devem ser aplicadas de acordo com as Tabelas 2 e 3.

Durante o tratamento deve ser obtido um hemograma completo 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 posológicos de TMZ para o tratamento em monoterapia

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

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

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

b: A TMZ deve ser suspensa se:

- o nível de dose -1 (100 mg/m^2) continuar a provocar toxicidade inaceitável
- o mesmo Grau 3 de toxicidade não hematológica (exceto para alopecia, náuseas, vômitos) recorrer após a redução da dose.

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

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

Populações especiais

População pediátrica

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

Doentes com compromisso renal ou hepático

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

As cápsulas têm de ser deglutidas inteiras com um copo de água, não podendo 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 (como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*) e a reativação de infeções (como VHB, CMV) durante o tratamento com TMZ (ver secção 4.8).

Meningoencefalite herpética

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

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

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

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

VHB

Foi descrita a reativação de hepatite devido a vírus da hepatite B, resultando, em alguns casos, em morte. É recomendado consultar especialistas em doenças do fígado antes de iniciar o tratamento em pacientes com serologia positiva para hepatite B (incluindo pacientes com a doença ativa). Durante o tratamento, os pacientes devem ser devidamente monitorizados e tratados.

Hepatotoxicidade

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

assistente deve avaliar o risco/benefício da continuação do tratamento. A toxicidade hepática pode ocorrer algumas semanas ou mais, após o último tratamento com temozolomida.

Neoplasias

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

Terapêutica antiemética

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

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

Doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

A profilaxia antiemética é recomendada antes da dose inicial da fase concomitante, e é fortemente recomendada durante a fase de monoterapia.

Doentes com glioma maligno recorrente ou progressivo

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

Parâmetros laboratoriais

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

Doentes idosos (> 70 anos de idade)

Os doentes idosos parecem apresentar um risco mais elevado de neutropenia e trombocitopenia em comparação com os doentes mais jovens. Assim, devem tomar-se medidas de precaução especiais quando a TMZ for administrada a doentes idosos.

Doentes do sexo feminino

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

Doentes do sexo masculino

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

Lactose

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

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

A administração de TMZ com alimentos provocou uma diminuição de 33 % da $C_{\text{máx}}$ 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, Temozolomida Sandoz deve ser administrada sem alimentos.

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

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

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados na mulher grávida. Nos estudos pré-clínicos efetuados em ratos e coelhos tratados com 150 mg/m² de TMZ, foi demonstrada teratogenicidade e/ou toxicidade fetal (ver secção 5.3). Temozolomida Sandoz 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.

Mulheres com potencial para engravidar

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

Fertilidade masculina

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Experiência em ensaios clínicos

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

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

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em estudos clínicos e notificadas na utilização pós-comercialização com a TMZ estão listadas na Tabela 4. Estas reações são classificadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos e frequência. Os grupos de frequência são definidos segundo a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

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

Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida

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

Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida

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 neurosensorial, surdez unilateral

^g Inclui dor de ouvidos, desconforto no ouvido

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

ⁱ Inclui edema periférico, inchaço periférico

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

^k Inclui lesão por radiação, lesão cutânea por radiação

[†] Inclui casos com resultado fatal

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

Resultados laboratoriais

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

Glioma maligno recorrente ou progressivo

Resultados laboratoriais

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

Género

Numa análise de farmacocinética da população de ensaios clínicos existiam 101 mulheres e 169 homens com o nadir da contagem de neutrófilos disponível e 110 mulheres e 174 homens com o nadir da contagem de plaquetas disponível. Foram encontradas maiores taxas de neutropenia de Grau 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs. 5 %, e de trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs. 3 % nas mulheres vs. nos 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: L01AX03

Mecanismo de ação

A temozolomida é um fármaco triazeno, que sofre uma rápida conversão química, a um pH fisiológico, em monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC) ativa. Pensa-se que a citotoxicidade da MTIC se deva, 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 do aduto de metilo.

Eficácia e segurança clínicas

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

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

controle 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. O rácio de risco (RR) para a sobrevivência global foi de 1,59 (IC 95 % para um RR=1,33 – 1,91), com um log-rank $p < 0,0001$ a favor do braço de TMZ. A probabilidade estimada de sobrevivência 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 sobrevivência global (OS) em comparação com a RT isoladamente (Figura 1).

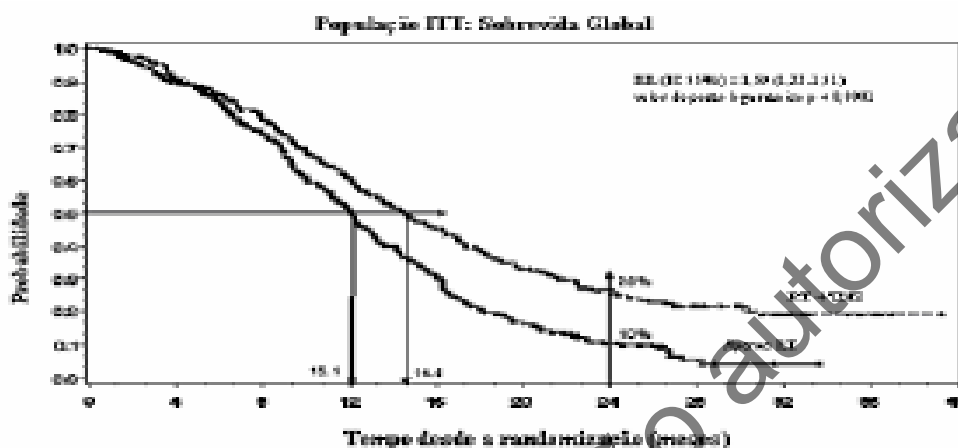


Figura 1 Curvas Kaplan-Meier para a sobrevivência global (população em Intenção de Tratar)

Os resultados do ensaio não foram consistentes no subgrupo de doentes com um estado 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 (estado de desempenho de Karnofsky [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 o outro correspondeu a um ensaio ativo controlado, de referência, com distribuição aleatória, sobre a TMZ vs. procarbazina, realizado num total de 225 doentes (67 % dos quais submetidos a um tratamento de quimioterapia prévio à base de nitrosureias). Em qualquer um destes ensaios, foi utilizada, como parâmetro de avaliação final primário, a sobrevivência sem progressão (PFS), definida com base em exames de IRM ou no agravamento neurológico. No ensaio não comparativo, a PFS aos 6 meses era de 19 %, com uma mediana da sobrevivência sem progressão de 2,1 meses e uma mediana da sobrevivência global de 5,4 meses. A taxa de resposta objetiva (ORR) com base em exames de IRM 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 – qui-quadrado $p = 0,008$), sendo a mediana da PFS de 2,89 e 1,88 meses, respetivamente (log-rank $p = 0,0063$). A mediana da sobrevivência foi de 7,34 e 5,66 meses para a TMZ e para a procarbazina, respetivamente (log-rank $p = 0,33$). Decorridos 6 meses, a percentagem dos doentes sobreviventes no ramo da TMZ foi significativamente maior (60 %) do que no ramo da procarbazina (44 %) (qui-quadrado $p = 0,019$). 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 estado 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 estado 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 (log-rank $p = < 0,01$ a 0,03).

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 sobrevivência 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 sobrevivência 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 sobrevivência sem progressão. No que se refere à população elegível com base na histologia, obtiveram-se resultados semelhantes em termos de eficácia. A documentação radiológica de uma resposta positiva ou a não progressão da doença esteve fortemente associada a melhoria ou manutenção da qualidade de vida.

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A TMZ é espontaneamente hidrolisada ao pH fisiológico, principalmente na sua espécie ativa, 3-metil-(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). A MTIC é espontaneamente hidrolisada em 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), um conhecido intermediário na biossíntese de purina e ácido nucleico, e em 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*, a $t_{1/2}$ da MTIC foi semelhante à da temozolomida, 1,8 h.

Absorção

Após a administração oral a doentes adultos, a TMZ é absorvida rapidamente, atingindo concentrações máximas nos primeiros 20 minutos pós-administração (tempos médios compreendidos entre 0,5 e 1,5 horas). Após a administração oral de TMZ radiomarcada com 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 interaja 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 ($t_{1/2}$) plasmática é de, aproximadamente, 1,8 horas. A mais importante via de eliminação de ^{14}C é renal. Após a administração oral, cerca de 5 % a 10 % da dose é recuperada na urina, sob a forma inalterada, no período de 24 horas, sendo o restante excretado sob a forma de ácido temozolomídico, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) ou de metabolitos polares não identificados.

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

Populações especiais

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Lactose anidra

Sílica coloidal anidra

Glicolato de amido sódico tipo A

Ácido tartárico

Ácido esteárico

Invólucro da cápsula:

Gelatina

Dióxido de titânio (E 171)

Óxido de ferro amarelo (E 172)

Óxido de ferro vermelho (E 172)

Água

Tinta de Impressão:

Goma laca

Óxido de ferro preto (E 172)

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.

Conservar na embalagem original.

Manter os frascos hermeticamente fechados para proteger da humidade.

Saqueta

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco

Frascos em vidro âmbar Tipo III com cabeça em polipropileno à prova de crianças contendo 5 ou 20 cápsulas.

Os frascos contêm uma bolsa exsicante.

A cartonagem contém um frasco.

Saqueta

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

Cada saqueta contém 1 cápsula.

Embalagem de 5 ou 20 cápsulas seladas individualmente em saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

As cápsulas não devem ser abertas. No caso de uma cápsula se danificar, o contacto do seu conteúdo em pó com a pele ou com as mucosas deve ser evitado. No caso de a Temozolomida Sandoz entrar em contacto com a pele ou as mucosas, deverá lavá-las 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

Sandoz GmVH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/017
EU/1/10/617/018
EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034

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: 19 de novembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida Sandoz 250 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 250 mg de temozolomida.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 182,5 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

As cápsulas têm um corpo branco, uma cabeça branca e são impressas com tinta preta. A cabeça tem impressa a expressão “TMZ”. O corpo tem impresso o número “250”.

Cada cápsula tem aproximadamente 21,4 mm de comprimento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Temozolomida Sandoz 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 Sandoz deve apenas ser receitada 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 Sandoz é administrada em conjunto com radioterapia focal (fase concomitante), seguindo-se até 6 ciclos de temozolomida (TMZ) em monoterapia (fase de monoterapia).

Fase concomitante

A TMZ é administrada por via oral numa dose diária de 75 mg/m² durante 42 dias concomitantemente com radioterapia focal (60 Gy administrados em 30 frações). Não se recomendam reduções de dose, mas deverá ser decidido semanalmente o atraso ou a suspensão da administração de TMZ, de acordo com critérios de toxicidade hematológicos e não hematológicos. A administração de TMZ pode ser

prolongada para além do período concomitante de 42 dias (até um máximo de 49 dias) desde que as seguintes condições sejam cumpridas:

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

Durante o tratamento deve ser obtido semanalmente um hemograma completo. A administração de TMZ deve ser interrompida temporariamente ou suspensa permanentemente durante a fase concomitante de acordo com os critérios de toxicidade hematológicos e não hematológicos, tal como referido na Tabela 1.

<i>Tabela 1 Interrupção ou suspensão da administração de TMZ durante a fase concomitante com radioterapia e TMZ</i>		
Toxicidade	Interrupção da TMZ ^a	Suspensão da TMZ
Contagem absoluta de neutrófilos	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Número de plaquetas	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicidade não hematológica dos CCT (exceto para alopecia, náuseas, vômitos)	CCT Grau 2	CCT Grau 3 ou 4

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

Fase de monoterapia

Quatro semanas após completar a fase concomitante de TMZ + RT, a TMZ é administrada durante um período de até 6 ciclos de tratamento em monoterapia. A dose no Ciclo 1 (monoterapia) é de 150 mg/m² uma vez por dia durante 5 dias, seguindo-se 23 dias sem tratamento. No início do Ciclo 2 a dose é aumentada para 200 mg/m² desde que a toxicidade não hematológica dos CCT para o Ciclo 1 seja de Grau ≤ 2 (exceto para alopecia, náuseas, vômitos), a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) seja $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e o número absoluto de plaquetas seja $\geq 100 \times 10^9/l$. Se a dose não tiver sido aumentada no Ciclo 2, não deverá sê-lo nos ciclos subsequentes. Uma vez aumentada, a dose permanece nos 200 mg/m² diários durante os 5 dias iniciais de cada ciclo subsequente, exceto se ocorrer toxicidade. As reduções da dose e suspensões da administração durante a fase de monoterapia devem ser aplicadas de acordo com as Tabelas 2 e 3.

Durante o tratamento deve ser obtido um hemograma completo no Dia 22 (21 dias após a administração da primeira dose de TMZ). A dose deve ser reduzida ou a administração suspensa de acordo com a Tabela 3.

<i>Tabela 2. Níveis posológicos de TMZ para o tratamento em monoterapia</i>		
Nível posológico	Dose TMZ (mg/m ² /dia)	Observações
-1	100	Redução por toxicidade anterior
0	150	Dose durante o Ciclo 1
1	200	Dose durante os Ciclos 2-6 na ausência de toxicidade

Tabela 3. Redução da dose ou suspensão da administração de TMZ durante o tratamento em monoterapia

Toxicidade	Reduzir a TMZ em 1 nível posológico ^a	Suspender a TMZ
Contagem absoluta de neutrófilos	$< 1,0 \times 10^9/l$	Ver nota de rodapé ^b
Número de plaquetas	$< 50 \times 10^9/l$	Ver nota de rodapé ^b
Toxicidade não hematológica dos CCT (exceto para alopecia, náuseas, vômitos)	CCT Grau 3	CCT Grau 4 ^b

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

b: A TMZ deve ser suspensa se:

- o nível de dose -1 (100 mg/m^2) continuar a provocar toxicidade inaceitável
- o mesmo Grau 3 de toxicidade não hematológica (exceto para alopecia, náuseas, vômitos) recorrer após a redução da dose.

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

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

Populações especiais

População pediátrica

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

Doentes com compromisso renal ou hepático

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

As cápsulas têm de ser deglutidas inteiras com um copo de água, não podendo 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 (como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*) e a reativação de infeções (como VHB, CMV) durante o tratamento com TMZ (ver secção 4.8).

Meningoencefalite herpética

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

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

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

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

VHB

Foi descrita a reativação de hepatite devido a vírus da hepatite B, resultando, em alguns casos, em morte. É recomendado consultar especialistas em doenças do fígado antes de iniciar o tratamento em pacientes com serologia positiva para hepatite B (incluindo pacientes com a doença ativa). Durante o tratamento, os pacientes devem ser devidamente monitorizados e tratados.

Hepatotoxicidade

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

assistente deve avaliar o risco/benefício da continuação do tratamento. A toxicidade hepática pode ocorrer algumas semanas ou mais, após o último tratamento com temozolomida.

Neoplasias

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

Terapêutica antiemética

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

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

Doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

A profilaxia antiemética é recomendada antes da dose inicial da fase concomitante, e é fortemente recomendada durante a fase de monoterapia.

Doentes com glioma maligno recorrente ou progressivo

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

Parâmetros laboratoriais

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

Doentes idosos (> 70 anos de idade)

Os doentes idosos parecem apresentar um risco mais elevado de neutropenia e trombocitopenia em comparação com os doentes mais jovens. Assim, devem tomar-se medidas de precaução especiais quando a TMZ for administrada a doentes idosos.

Doentes do sexo feminino

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

Doentes do sexo masculino

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

Lactose

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

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

A administração de TMZ com alimentos provocou uma diminuição de 33 % da $C_{\text{máx}}$ 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, Temozolomida Sandoz deve ser administrada sem alimentos.

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

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

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados na mulher grávida. Nos estudos pré-clínicos efetuados em ratos e coelhos tratados com 150 mg/m² de TMZ, foi demonstrada teratogenicidade e/ou toxicidade fetal (ver secção 5.3). Temozolomida Sandoz 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.

Mulheres com potencial para engravidar

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

Fertilidade masculina

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Experiência em ensaios clínicos

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

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

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em estudos clínicos e notificadas na utilização pós-comercialização com a TMZ estão listadas na Tabela 4. Estas reações são classificadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos e frequência. Os grupos de frequência são definidos segundo a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

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

Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida

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)
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

Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida

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 neurosensorial, surdez unilateral

^g Inclui dor de ouvidos, desconforto no ouvido

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

ⁱ Inclui edema periférico, inchaço periférico

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

^k Inclui lesão por radiação, lesão cutânea por radiação

[†] Inclui casos com resultado fatal

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

Resultados laboratoriais

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

Glioma maligno recorrente ou progressivo

Resultados laboratoriais

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

Género

Numa análise de farmacocinética da população de ensaios clínicos existiam 101 mulheres e 169 homens com o nadir da contagem de neutrófilos disponível e 110 mulheres e 174 homens com o nadir da contagem de plaquetas disponível. Foram encontradas maiores taxas de neutropenia de Grau 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, e de trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 % nas mulheres do que nos 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 assuma maior gravidade com doses mais elevadas. Um doente tomou uma sobredosagem de 10.000 mg (dose total num ciclo único, durante 5 dias), e as reações adversas notificadas foram pancitopenia, pirexia, falência multiorgânica e morte. Existem notificações de doentes que tomaram a dose recomendada por mais de 5 dias de tratamento (até 64 dias) com acontecimentos adversos notificados que incluem supressão da medula óssea, com ou sem infeção, nalguns casos grave e prolongada e resultando em morte. Em caso de sobredosagem, é necessária avaliação hematológica. Devem ser fornecidas medidas de suporte de acordo com as necessidades.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos – Outros agentes alquilantes, código ATC: L01AX03

Mecanismo de ação

A temozolomida é um fármaco triazeno, que sofre uma rápida conversão química, a um pH fisiológico, em monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC) ativa. Pensa-se que a citotoxicidade da MTIC se deva, 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 do aduto de metilo.

Eficácia e segurança clínicas

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

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

controle 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. O rácio de risco (RR) para a sobrevivência global foi de 1,59 (IC 95 % para um RR=1,33 – 1,91), com um log-rank $p < 0,0001$ a favor do braço de TMZ. A probabilidade estimada de sobrevivência 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 sobrevivência global (OS) em comparação com a RT isoladamente (Figura 1).

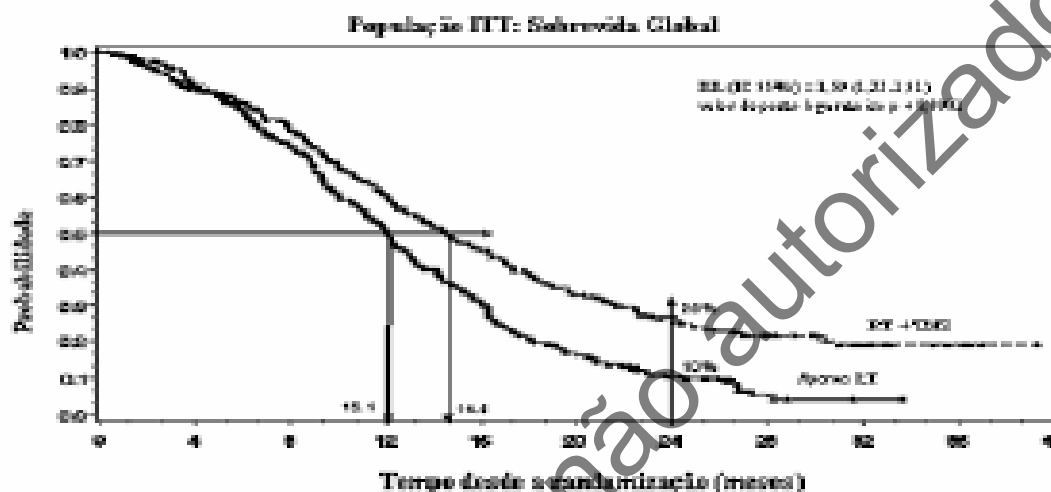


Figura 1 Curvas Kaplan-Meier para a sobrevivência global (população em Intenção de Tratar)

Os resultados do ensaio não foram consistentes no subgrupo de doentes com um estado 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 (estado de desempenho de Karnofsky [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 o outro correspondeu a um ensaio ativo controlado, de referência, com distribuição aleatória, sobre a TMZ vs. procarbazina, realizado num total de 225 doentes (67 % dos quais submetidos a um tratamento de quimioterapia prévio à base de nitrosureias). Em qualquer um destes ensaios, foi utilizada, como parâmetro de avaliação final primário, a sobrevivência sem progressão (PFS), definida com base em exames de IRM ou no agravamento neurológico. No ensaio não comparativo, a PFS aos 6 meses era de 19 %, com uma mediana da sobrevivência sem progressão de 2,1 meses e uma mediana da sobrevivência global de 5,4 meses. A taxa de resposta objetiva (ORR) com base em exames de IRM 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 – qui-quadrado $p = 0,008$), sendo a mediana da PFS de 2,89 e 1,88 meses, respetivamente (log-rank $p = 0,0063$). A mediana da sobrevivência foi de 7,34 e 5,66 meses para a TMZ e para a procarbazina, respetivamente (log-rank $p = 0,33$). Decorridos 6 meses, a percentagem dos doentes sobreviventes no ramo da TMZ foi significativamente maior (60 %) do que no ramo da procarbazina (44 %) (qui-quadrado $p = 0,019$).

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 estado 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 estado 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 (log-rank $p = < 0,01$ a $0,03$).

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 sobrevivência 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 sobrevivência 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 sobrevivência sem progressão. No que se refere à população elegível com base na histologia, obtiveram-se resultados semelhantes em termos de eficácia. A documentação radiológica de uma resposta positiva ou a não progressão da doença esteve fortemente associada a melhoria ou manutenção da qualidade de vida.

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A TMZ é espontaneamente hidrolisada ao pH fisiológico, principalmente na sua espécie ativa, 3-metil-(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). A MTIC é espontaneamente hidrolisada em 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), um conhecido intermediário na biossíntese de purina e ácido nucleico, e em 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*, a $t_{1/2}$ da MTIC foi semelhante à da temozolomida, 1,8 h.

Absorção

Após a administração oral a doentes adultos, a TMZ é absorvida rapidamente, atingindo concentrações máximas nos primeiros 20 minutos pós-administração (tempos médios compreendidos entre 0,5 e 1,5 horas). Após a administração oral de TMZ radiomarcada com 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 interaja 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 ($t_{1/2}$) plasmática é de, aproximadamente, 1,8 horas. A mais importante via de eliminação de ^{14}C é renal. Após a administração oral, cerca de 5 % a 10 % da dose é recuperada na urina, sob a forma inalterada, no período de 24 horas, sendo o restante excretado sob a forma de ácido temozolomídico, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) ou de metabolitos polares não identificados.

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

Populações especiais

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Lactose anidra

Sílica coloidal anidra

Glicolato de amido sódico tipo A

Ácido tartárico

Ácido esteárico

Invólucro da cápsula:

Gelatina

Dióxido de titânio (E 171)

Água

Tinta de Impressão:

Goma laca

Óxido de ferro preto (E 172)

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.

Conservar na embalagem original.

Manter os frascos hermeticamente fechados para proteger da humidade.

Saquetas

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco

Frascos em vidro âmbar Tipo III com cabeça em polipropileno à prova de crianças contendo 5 ou 20 cápsulas.

Os frascos contêm uma bolsa exsiccante.

A cartonagem contém um frasco.

Saquetas

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

Cada saqueta contém 1 cápsula.

Embalagem de 5 ou 20 cápsulas seladas individualmente em saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

As cápsulas não devem ser abertas. No caso de uma cápsula se danificar, o contacto do seu conteúdo em pó com a pele ou com as mucosas deve ser evitado. No caso de a Temozolomida Sandoz entrar em contacto com a pele ou as mucosas, deverá lavá-las 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

Sandoz GmVH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/021
EU/1/10/617/022
EU/1/10/617/035
EU/1/10/617/036

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: 19 de novembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

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

ANEXO II

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

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

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

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Alemanha

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana
Eslovénia

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

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

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

• Plano de gestão do risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

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

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

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

Temozolomida Sandoz 5 mg cápsulas
temozolomida

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

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

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

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

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem original

Manter os frascos hermeticamente fechados de modo a proteger da humidade

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

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/001

EU/1/10/617/002

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 Sandoz 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 {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

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

Temozolomida Sandoz 20 mg cápsulas
temozolomida

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada cápsula contém 20 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

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

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

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

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem original

Manter os frascos hermeticamente fechados de modo a proteger da humidade

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

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/005

EU/1/10/617/006

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 Sandoz 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 {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

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

Temozolomida Sandoz 100 mg cápsulas
temozolomida

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada cápsula contém 100 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

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

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

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

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem original

Manter os frascos hermeticamente fechados de modo a proteger da humidade

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

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/009

EU/1/10/617/010

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 Sandoz 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 {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

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

Temozolomida Sandoz 140 mg cápsulas
temozolomida

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada cápsula contém 140 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

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

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

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

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem original

Manter os frascos hermeticamente fechados de modo a proteger da humidade

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

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/013

EU/1/10/617/014

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 Sandoz 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 {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

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

Temozolomida Sandoz 180 mg cápsulas
temozolomida

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada cápsula contém 180 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

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

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

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

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem original

Manter os frascos hermeticamente fechados de modo a proteger da humidade

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

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

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

Sandoz GmbH
Raiffeisenstrasse 11
83607 Holzkirchen
Alemanha

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

EU/1/10/617/017

EU/1/10/617/018

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 Sandoz 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 {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

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

Temozolomida Sandoz 250 mg cápsulas
temozolomida

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

Cada cápsula contém 250 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 cápsulas
20 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

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

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

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

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem original

Manter os frascos hermeticamente fechados de modo a proteger da humidade

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

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/021

EU/1/10/617/022

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 Sandoz 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 {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

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

RÓTULO DO FRASCO

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

Temozolomida Sandoz 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. OUTROS

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

RÓTULO DO FRASCO

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

Temozolomida Sandoz 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. OUTROS

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

RÓTULO DO FRASCO

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

Temozolomida Sandoz 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. OUTROS

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

RÓTULO DO FRASCO

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

Temozolomida Sandoz 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. OUTROS

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

RÓTULO DO FRASCO

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

Temozolomida Sandoz 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. OUTROS

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

RÓTULO DO FRASCO

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

Temozolomida Sandoz 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. OUTROS

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

Temozolomida Sandoz 5 mg cápsulas
temozolomida

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

Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 x 1 cápsula numa saqueta
20 x 1 cápsula numa saqueta

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

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

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

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

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

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

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/025
EU/1/10/617/026

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 Sandoz 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 {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

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

Temozolomida Sandoz 20 mg cápsulas
Temozolomida

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

Cada cápsula contém 20 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 x 1 cápsula numa saqueta
20 x 1 cápsula numa saqueta

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

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

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

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

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

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

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/027
EU/1/10/617/028

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 Sandoz 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 {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

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

Temozolomida Sandoz 100 mg cápsulas
temozolomida

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

Cada cápsula contém 100 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 x 1 cápsula numa saqueta
20 x 1 cápsula numa saqueta

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

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

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

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

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

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

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/029
EU/1/10/617/030

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 Sandoz 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 {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

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

Temozolomida Sandoz 140 mg cápsulas
temozolomida

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

Cada cápsula contém 140 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 x 1 cápsula numa saqueta
20 x 1 cápsula numa saqueta

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

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

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

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

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

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

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/031
EU/1/10/617/032

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 Sandoz 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 {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

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

Temozolomida Sandoz 180 mg cápsulas
temozolomida

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

Cada cápsula contém 180 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 x 1 cápsula numa saqueta
20 x 1 cápsula numa saqueta

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

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

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

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

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

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

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034

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 Sandoz 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 {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

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

Temozolomida Sandoz 250 mg cápsulas
temozolomida

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

Cada cápsula contém 250 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 x 1 cápsula numa saqueta
20 x 1 cápsula numa saqueta

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

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

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

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

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

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

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

EU/1/10/617/035
EU/1/10/617/036

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 Sandoz 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 {número}

SN {número}

NN {número}

Medicamento já não autorizado

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

RÓTULO DA SAQUETA

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

Temozolomida Sandoz 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

1 cápsula

6. OUTROS

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

RÓTULO DA SAQUETA

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

Temozolomida Sandoz 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

1 cápsula

6. OUTROS

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

RÓTULO DA SAQUETA

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

Temozolomida Sandoz 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

1 cápsula

6. OUTROS

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

RÓTULO DA SAQUETA

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

Temozolomida Sandoz 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

1 cápsula

6. OUTROS

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

RÓTULO DA SAQUETA

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

Temozolomida Sandoz 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

1 cápsula

6. OUTROS

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

RÓTULO DA SAQUETA

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

Temozolomida Sandoz 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

1 cápsula

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: informação para o utilizador

Temozolomida Sandoz 5 mg cápsulas

Temozolomida Sandoz 20 mg cápsulas

Temozolomida Sandoz 100 mg cápsulas

Temozolomida Sandoz 140 mg cápsulas

Temozolomida Sandoz 180 mg cápsulas

Temozolomida Sandoz 250 cápsulas

temozolomida

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Temozolomida Sandoz e para que é utilizada

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

Temozolomida Sandoz está indicada para o tratamento de doentes com formas específicas de tumores cerebrais:

- em adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado. Inicialmente a Temozolomida Sandoz é utilizada em associação com radioterapia (fase concomitante do tratamento) e posteriormente sozinha (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 Sandoz é utilizada nestes tumores caso demonstrem recorrência ou progressão após uma terapêutica padrão.

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

Não tome Temozolomida Sandoz

- se tem alergia a temozolomida ou a qualquer outro componente de Temozolomida Sandoz (indicados na secção 6).

- se já teve qualquer reação alérgica à dacarbazina (um medicamento contra o cancro, por vezes chamado DTIC). Os sinais de reação alérgica incluem comichão, falta de ar ou dificuldade em respirar, inchaço da face, lábios, língua ou garganta.
- se a contagem de certos tipos de células sanguíneas estiver gravemente reduzida (mielossupressão), por exemplo, o número de glóbulos brancos e de plaquetas. Estas células sanguíneas são importantes para combater infeções e para uma adequada coagulação do sangue. Assim, 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 Sandoz

- 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 for recente (glioblastoma multiforme) poderá estar a receber Temozolomida Sandoz 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 já tiver tido ou tiver atualmente uma infeção por hepatite B, uma vez que a Temozolomida pode fazer com que a hepatite B fique novamente ativa, o que pode ser fatal em alguns casos. Os pacientes serão cuidadosamente examinados pelo respetivo médico para verificar a existência de sinais desta infeção antes de iniciar o tratamento.
- se tiver baixas contagens de glóbulos vermelhos (anemia), glóbulos brancos e plaquetas no sangue, ou tiver problemas de coagulação do sangue antes de iniciar o tratamento, ou se estas situações surgirem durante o tratamento. O seu médico pode decidir reduzir a dose. Em casos graves o seu médico pode interromper, parar ou alterar o seu tratamento (ver também “Não tome Temozolomida Sandoz”). Poderá também necessitar de outros tratamentos. Será regularmente submetido a análises ao sangue durante o tratamento para vigiar os efeitos indesejáveis da Temozolomida Sandoz sobre as suas células do sangue.
- pode ter um pequeno risco de outras alterações nas células do sangue, incluindo leucemia.
- se tiver náuseas (enjoo) e/ou vômitos que são efeitos indesejáveis muito comuns da Temozolomida Sandoz (ver secção 4). O seu médico poderá prescrever-lhe um medicamento (um antiemético) que o ajude a evitar os vômitos.
Se vomitar frequentemente antes ou durante o tratamento, pergunte ao seu médico qual a melhor altura para tomar Temozolomida Sandoz até os vômitos estarem 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 infeção.
- se tem mais de 70 anos de idade. Pode estar mais suscetível a infeções, nódoas negras ou hemorragias (perdas de sangue).
- se sofre de problemas no fígado ou nos rins. A sua dose de Temozolomida Sandoz pode necessitar de ser ajustada.

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Temozolomida Sandoz

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

Gravidez, amamentação e fertilidade

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

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

Deve parar de amamentar durante o tratamento com Temozolomida Sandoz.

Fertilidade masculina

Temozolomida Sandoz 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 Sandoz pode fazê-lo sentir-se cansado ou sonolento. Neste caso, não conduza nem utilize ferramentas, máquinas ou bicicletas até perceber como este medicamento o afeta (ver secção 4).

Temozolomida Sandoz contém lactose e sódio

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

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 Sandoz

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

Dose e duração do tratamento

O seu médico determinará qual a dose correta de Temozolomida Sandoz 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 Sandoz, pode ter de tomar outros medicamentos (antieméticos) para evitar ou controlar as náuseas e os vómitos.

Doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticados:

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

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

Durante a fase concomitante, o seu médico iniciará Temozolomida Sandoz numa dose de 75 mg/m² (dose usual). Irá tomar esta dose todos os dias durante 42 dias (até 49 dias) em associação com a radioterapia. A dose de Temozolomida Sandoz poderá sofrer um atraso ou ser suspensa, com base

nas contagens das suas células do sangue e na maneira como tolera o seu medicamento durante a fase concomitante.

Uma vez terminada a terapêutica por radiação, irá interromper o tratamento durante 4 semanas. Isto dará oportunidade ao seu organismo para recuperar.

Em seguida, iniciará a fase de monoterapia.

Durante a fase de monoterapia, a dose e a forma como toma Temozolomida Sandoz vão ser diferentes. O seu médico irá determinar a sua dose exata.

Podem existir até 6 períodos (ciclos) de tratamento. Cada um tem a duração de 28 dias.

Irá tomar a sua nova dose de Temozolomida Sandoz sozinha uma vez por dia durante os primeiros 5 dias (“dias de toma”) de cada ciclo. A primeira dose será de 150 mg/m². De seguida terá 23 dias sem Temozolomida Sandoz. Isto totaliza um ciclo de tratamento de 28 dias.

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

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

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

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

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

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

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

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

Como tomar Temozolomida Sandoz

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

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

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

Dosagem	Cor da cápsula
Temozolomida Sandoz 5 mg cápsulas	Verde
Temozolomida Sandoz 20 mg cápsulas	Amarela
Temozolomida Sandoz 100 mg cápsulas	Rosa
Temozolomida Sandoz 140 mg cápsulas	Azul
Temozolomida Sandoz 180 mg cápsulas	Castanha
Temozolomida Sandoz 250 mg cápsulas	Branca

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

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

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

Tome Temozolomida Sandoz sempre de acordo com as indicações do médico. É muito importante que fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Erros na forma como toma este medicamento podem ter consequências graves para a saúde.

Se tomar mais Temozolomida Sandoz do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Temozolomida Sandoz

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

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

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

Outros efeitos indesejáveis que têm sido comunicados estão listados abaixo:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

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

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infecções, infecções orais, infecções de feridas
- redução do número de células do sangue (neutropenia, trombocitopenia, linfopenia)
- 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

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

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

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 Sandoz

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

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

Frasco

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem original.

Manter os frascos hermeticamente fechados de modo a proteger da humidade.

Saqueta

Não conservar acima de 25°C.

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Temozolomida Sandoz

- A substância ativa é temozolomida.

Temozolomida Sandoz 5 mg cápsulas

Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida.

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

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

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

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

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

▪ Os outros componentes da cápsula são

Temozolomida Sandoz 5 mg cápsulas

- *Conteúdo da cápsula:* lactose anidra, sílica coloidal anidra, carboximetilamido sódico tipo A, ácido tartárico, ácido esteárico.
- *Invólucro da cápsula:* gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), carmim de indigo (E132), água
- *Tinta de impressão:* goma laca, óxido de ferro negro (E172), hidróxido de potássio.

Temozolomida Sandoz 20 mg cápsulas

- *Conteúdo da cápsula:* lactose anidra, sílica coloidal anidra, carboximetilamido sódico tipo A, ácido tartárico, ácido esteárico.
- *Invólucro da cápsula:* gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), água
- *Tinta de impressão:* goma laca, óxido de ferro negro (E172), hidróxido de potássio.

Temozolomida Sandoz 100 mg cápsulas

- *Conteúdo da cápsula:* lactose anidra, sílica coloidal anidra, carboximetilamido sódico tipo A, ácido tartárico, ácido esteárico.
- *Invólucro da cápsula:* gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), água
- *Tinta de impressão:* goma laca, óxido de ferro negro (E172), hidróxido de potássio.

Temozolomida Sandoz 140 mg cápsulas

- *Conteúdo da cápsula:* lactose anidra, sílica coloidal anidra, carboximetilamido sódico tipo A, ácido tartárico, ácido esteárico.
- *Invólucro da cápsula:* gelatina, dióxido de titânio (E171), carmim de indigo (E132), água
- *Tinta de impressão:* goma laca, óxido de ferro negro (E172), hidróxido de potássio.

Temozolomida Sandoz 180 mg cápsulas

- *Conteúdo da cápsula:* lactose anidra, sílica coloidal anidra, carboximetilamido sódico tipo A, ácido tartárico, ácido esteárico.
- *Invólucro da cápsula:* gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), água
- *Tinta de impressão:* goma laca, óxido de ferro negro (E172), hidróxido de potássio.

Temozolomida Sandoz 250 mg cápsulas

- *Conteúdo da cápsula:* lactose anidra, sílica coloidal anidra, carboximetilamido sódico tipo A, ácido tartárico, ácido esteárico.
- *Invólucro da cápsula:* gelatina, dióxido de titânio (E171), água
- *Tinta de impressão:* goma laca, óxido de ferro negro (E172), hidróxido de potássio.

Qual o aspeto de Temozolomida Sandoz e conteúdo da embalagem

Frasco

As cápsulas são dispensadas em frascos de vidro âmbar (vidro Tipo 3) com cabeças de polipropileno à prova de crianças. Cada frasco contém 5 ou 20 cápsulas. Os frascos também contêm uma bolsa exsicante. Manter a bolsa exsicante no frasco. Não a engula.

Saqueta

Cada cápsula está embalada individualmente numa saqueta. Cada caixa contém 5 ou 20 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Temozolomida Sandoz 5 mg cápsulas

As cápsulas têm um corpo branco, uma cabeça **verde**, e são impressas com tinta preta. A cabeça tem impressa a expressão “TMZ” e o corpo tem impresso o número “5”.

Cada cápsula tem aproximadamente 15,8 mm de comprimento.

Temozolomida Sandoz 20 mg cápsulas

As cápsulas têm um corpo branco, uma cabeça **amarela**, e são impressas com tinta preta. A cabeça tem impressa a expressão “TMZ” e o corpo tem impresso o número “20”.

Cada cápsula tem aproximadamente 11,4 mm de comprimento.

Temozolomida Sandoz 100 mg cápsulas

As cápsulas têm um corpo branco, uma cabeça **rosa**, e são impressas com tinta preta. A cabeça tem impressa a expressão “TMZ” e o corpo tem impresso o número “100”.

Cada cápsula tem aproximadamente 15,8 mm de comprimento.

Temozolomida Sandoz 140 mg cápsulas

As cápsulas têm um corpo branco, uma cabeça transparente **azul**, e são impressas com tinta preta. A cabeça tem impressa a expressão “TMZ” e o corpo tem impresso o número “140”.

Cada cápsula tem aproximadamente 19,3 mm de comprimento.

Temozolomida Sandoz 180 mg cápsulas

As cápsulas têm um corpo branco, uma cabeça **castanha**, e são impressas com tinta preta. A cabeça tem impressa a expressão “TMZ” e o corpo tem impresso o número “180”.

Cada cápsula tem aproximadamente 19,3 mm de comprimento.

Temozolomida Sandoz 250 mg cápsulas

As cápsulas têm um corpo branco, uma cabeça **branca**, e são impressas com tinta preta. A cabeça tem impressa a expressão “TMZ” e o corpo tem impresso o número “250”.

Cada cápsula tem aproximadamente 21,4 mm de comprimento.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Áustria

Fabricante

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Alemanha

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana

Eslovénia

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

България

КЧТ Сандоз България
Бул. “Никола Вапцаров” No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: +359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
[Info.hungary@sandoz.com](mailto:info.hungary@sandoz.com)

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
nl.registration@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 2811712

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0
registration.vienna@sandoz.com

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble
E-28033 Madrid
Tel: +34 91 602 30 62
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 49 64 48 00
regaff.france@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
HR – 10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111

Ireland

Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork
Ireland
Tel: +353 27 50077
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL – 02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

SC Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B,
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S

Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Este folheto foi revisto pela última vez em <{ MM/AAAA }>.

Outras fontes de informação

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

Medicamento já não autorizado