ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 mg cápsulas
Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 30,97 mg de lactose.

20 mg cápsulas
Cada cápsula contém 20 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 18,16 mg de lactose.

100 mg cápsulas
Cada cápsula contém 100 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 90,801 mg de lactose.

140 mg cápsulas
Cada cápsula contém 140 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 127,121 mg de lactose.

180 mg cápsulas
Cada cápsula contém 180 mg de temozolomida.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada cápsula contém 163,441 mg de lactose.

250 mg cápsulas
Cada cápsula contém 250 mg de temozolomida.

Excipiente (s) com efeito conhecido:
Cada cápsula contém 227,001 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

5 mg cápsula dura

Cápsulas duras de gelatina, de cabeça e corpo opacos e inscrição a tinta verde. A cápsula tem a inscrição “890”. O corpo tem a inscrição “5 mg” e duas riscas.

20 mg cápsula dura
Cápsulas duras de gelatina, de cabeça e corpo opacos e inscrição a tinta amarela. A cápsula tem a inscrição “891”. O corpo tem a inscrição “20 mg” e duas riscas.

100 mg cápsula dura
Cápsulas duras de gelatina, de cabeça e corpo opacos e inscrição a tinta cor-de-rosa. A cápsula tem a inscrição “892”. O corpo tem a inscrição “100 mg” e duas riscas.

140 mg cápsula dura
Cápsulas duras de gelatina, de cabeça e corpo opacos e inscrição a tinta azul. A cápsula tem a inscrição “929”. O corpo tem a inscrição “140 mg” e duas riscas.

180 mg cápsula dura
Cápsulas duras de gelatina, de cabeça e corpo opacos e inscrição a tinta vermelha. A cápsula tem a inscrição “930”. O corpo tem a inscrição “180 mg” e duas riscas.

250 mg cápsula dura
Cápsulas duras de gelatina, de cabeça e corpo opacos e inscrição a tinta preta. A cápsula tem a inscrição “893”. O corpo tem a inscrição “250 mg” e duas riscas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Posologia

Doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

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

Fase concomitante

A TMZ é administrada por via oral numa dose diária de 75 mg/m^2 durante 42 dias concomitantemente com radioterapia focal (60 Gy administrados em 30 fracções). Não se recomendam reduções de dose, mas deverá ser decidido semanalmente o atraso ou a suspensão da administração de TMZ, de acordo com critérios de toxicidade hematológicos e não hematológicos. A administração de TMZ pode ser prolongada para além do período concomitante de 42 dias (até um máximo de 49 dias) desde que as seguintes condições sejam cumpridas:
- contagem absoluta de neutrófilos (ANC) ≥ 1,5 x 109/l

- número de plaquetas ≥ 100 x 10^9/l
- critérios comuns de toxicidade (CCT) - toxicidade não hematológica ≤ Grau 1 (excepto para alopecia, náuseas e vómitos).

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

Tabela 1. Interrupção ou suspensão da administração de TMZ durante a fase concomitante com radioterapia e TMZ

Toxicidade	Interrupção da TMZ[a]	Suspensão da TMZ
Contagem absoluta de neutrófilos	≥ 0,5 e < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Número de plaquetas	≥ 10 e < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
CCT - toxicidade não hematológica (excepto para alopecia, náuseas, vómitos)	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 ≥ 1,5 x 10^9/l; número de plaquetas ≥ 100 x 10^9/l; CCT - toxicidade não hematológica ≤ Grau 1 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos).

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 CCT - toxicidade não hematológica para o Ciclo 1 seja de Grau ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos), a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) seja ≥ 1,5 x 10^9/l e o número absoluto de plaquetas seja ≥ 100 x 10^9/l. Se a dose não foi aumentada no Ciclo 2, não deverá sê-lo nos ciclos subsequentes. Uma vez aumentada, a dose permanece nos 200 mg/m^2 diários durante os 5 dias iniciais de cada ciclo subsequente, excepto se ocorrer toxicidade. As reduções da dose e suspensões da administração durante a fase de monoterapia devem ser aplicadas de acordo com as Tabelas 2 e 3.

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

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

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 x 10^9/l	Ver nota de rodapé[b]
Número de plaquetas	< 50 x 10^9/l	Ver nota de rodapé[b]
CCT - Toxicidade não hematológica (excepto para alopecia, náuseas, vómitos)	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) ainda provoca toxicidade inaceitável
- o mesmo Grau 3 de toxicidade não hematológica (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) recorre após a redução da dose.

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

Cada ciclo de tratamento tem a duração de 28 dias. Em doentes não submetidos, anteriormente, a quimioterapia, a TMZ é administrada por via oral numa dose de 200 mg/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, deve haver prudência quando a TMZ é administrada a estes doentes.

Doentes idosos

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

Modo de administração

Temozolomida SUN cápsulas deverá ser administrado em jejum.

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

Se ocorrerem vómitos após a administração de uma dose, não deve ser administrada uma segunda dose

nesse mesmo dia.

4.3 Contra-indicações

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

Hipersensibilidade à dacarbazina (DTIC).

Mielossupressão grave (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Infeções oportunistas e reativação de infeções

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

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 Pneumocytis jirovecii

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

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

HBV

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

Hepatotoxicidade

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

Neoplasias

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

Terapêutica anti-emética

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

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

Doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

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

Doentes com glioma maligno recorrente ou progressivo

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

Parâmetros laboratoriais

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

População pediátrica

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

Doentes idosos (> 70 anos de idade)

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

Doentes do sexo feminino

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

Doentes do sexo masculino

Os homens que estão a ser medicados com TMZ devem ser aconselhados a não ter filhos durante um período de pelo menos 3 meses após receberem a última dose e a obterem informações sobre crioconservação de esperma 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.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

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

A administração de TMZ com alimentos provocou uma diminuição de 33 % da $C_{máx}$ e uma diminuição de 9 % da área sob a curva (AUC).
Uma vez que não se pode excluir que a alteração da $C_{máx}$ é clinicamente significativa, Temozolomida SUN deve ser administrado sem alimentos.

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

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

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade masculina

A TMZ poderá ter efeitos genotóxicos. Nestas circunstâncias, os homens que estão a ser medicados com TMZ devem utilizar um método contracetivo 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 crioconservação 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, vómito, 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 vómito (36%) foram geralmente de Grau 1 ou 2 (0-5 episódios de vómito em 24 horas) e foram autolimitadas ou facilmente controláveis com a terapêutica antiemética convencional. A incidência de náuseas e vómito 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 (≥ 1/10); Frequentes (≥ 1/100, < 1/10); Pouco Frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100); Raros (≥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.

Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida

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

Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida	
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
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

Tabela 4. Reações adversas nos doentes tratados com a temozolomida	
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Diarreia, obstipação, náuseas, vómito
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 musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes:	Miopatia, fraqueza muscular, artralgia, dorsalgia, dor musculosquelética, 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-glutamiltransferase
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 nasofaríngica, faringite estreptocócica
[b] Inclui gastroenterite, gastroenterite viral
[c] Inclui cushingóide, síndroma de Cushing
[d] Inclui neuropatia, neuropatia periférica, polineuropatia, neuropatia periférica sensorial, neuropatia periférica motora
[e] Inclui insuficiência visual, distúrbios oculares
[f] Inclui surdez, surdez bilateral, surdez neurossensorial, surdez unilateral
[g] Inclui dor de ouvidos, desconforto no ouvido
[h] Inclui dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, desconforto abdominal
[i] Inclui edema periférico, inchaço periférico
[j] Inclui teste da função hepática aumentada, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, enzimas hepáticas aumentadas
[k] Inclui lesão por radiação, lesão cutânea por radiação
[†] Inclui casos com resultado fatal

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

Resultados laboratoriais

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

Glioma maligno recorrente ou progressivo

Resultados laboratoriais

Ocorreram trombocitopenia e neutropenia de Graus 3 ou 4 em 19 % e 17 %, respectivamente, dos doentes tratados por glioma maligno. Este facto levou à hospitalização e/ou interrupção do tratamento com TMZ em 8 % e 4 %, respectivamente. 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 infecção.

Género

Numa análise de farmacocinética da população de ensaios clínicos existiam 101 mulheres e 169 homens com o nadir da contagem de neutrófilos disponível e 110 mulheres e 174 homens com o nadir da contagem de plaquetas disponível. Foram encontradas em mulheres vs. homens maiores taxas de neutropenia de Grau 4 (ANC < 0,5 x 10^9/l), 12 % *vs.* 5 %, e de trombocitopenia (< 20 x 10^9/l), 9 % *vs.* 3 % em mulheres *vs.* homens, no primeiro ciclo de tratamento. Num conjunto de dados de 400 indivíduos com glioma recorrente, ocorreu neutropenia de Grau 4 em 8 % das mulheres *vs.* 4 % dos homens e trombocitopenia de Grau 4 em 8 % das mulheres *vs.* 3 % dos homens no primeiro ciclo de tratamento. Num estudo de 288 indivíduos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado, ocorreu neutropenia de Grau 4 em 3 % das mulheres *vs.* 0 % dos homens e trombocitopenia de Grau 4 em 1 % das mulheres *vs.* 0 % dos homens no primeiro ciclo de tratamento.

População pediátrica

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

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

4.9 Sobredosagem

Foram avaliadas, clinicamente, em doentes doses de 500, 750, 1.000 e 1.250 mg/m^2 (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 reacções 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 infecção, nalguns casos grave e prolongada e resultando em morte. Em caso de sobredosagem, é necessária avaliação hematológica. Devem ser fornecidas medidas de suporte de acordo com as necessidades.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Eficácia e segurança clínicas

Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

Um total de 573 doentes foram aleatorizados para receber TMZ + RT (n=287) ou RT isoladamente (n=286). Os doentes no braço de TMZ + RT receberam TMZ concomitante (75 mg/m^2) uma vez por dia, com início no primeiro dia de RT até ao último dia de RT, durante 42 dias (com um máximo de 49 dias). Seguiu-se TMZ em monoterapia (150 – 200 mg/m^2) nos Dias 1 – 5 de cada ciclo de 28 dias, por um período de até 6 ciclos, com início 4 semanas após o final da RT. Os doentes no braço de controlo receberam apenas RT. Foi necessária profilaxia contra a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) durante a terapêutica combinada de RT e TMZ.

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

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

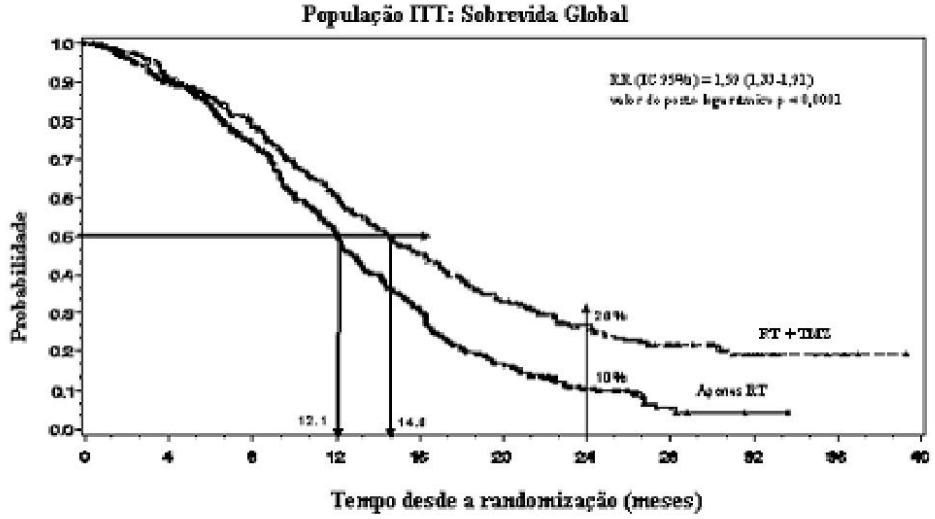


Figura 1 Curvas Kaplan-Meier para a sobrevida global (população em Intenção de Tratar)

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

Glioma maligno recorrente ou progressivo

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

No ensaio activo controlado com distribuição aleatória, a PFS aos 6 meses foi significativamente maior com a TMZ do que com a procarbazina (21 % *vs.* 8 %, respectivamente – p = 0,008, Qui-quadrado), sendo a mediana da PFS de 2,89 e 1,88 meses, respectivamente (p = 0,0063, postos logarítmicos). A mediana da sobrevida foi de 7,34 e 5,66 meses para a TMZ e para a procarbazina, respectivamente (p = 0,33, postos logarítmicos). Decorridos 6 meses, a percentagem dos doentes sobreviventes no ramo da TMZ foi significativamente maior (60 %) do que no ramo da procarbazina (44 %) (p = 0,019, Qui-quadrado). Nos doentes previamente submetidos a quimioterapia foi demonstrado um benefício nos que apresentavam um KPS ≥ 80.

Os dados relativos ao intervalo de tempo decorrido até ao agravamento do perfil neurológico demonstraram ser favoráveis à TMZ, quando comparada com a procarbazina; esta tendência foi igualmente observada no intervalo de tempo decorrido até ao agravamento do nível de desempenho

(redução até um KPS < 70 ou redução de, pelo menos, 30 pontos). As medianas dos intervalos de tempo até à progressão destes parâmetros de avaliação final foram entre 0,7 e 2,1 meses mais prolongadas com a TMZ do que com a procarbazina (p = < 0,01 a 0,03, postos logarítmicos).

Astrocitoma anaplásico recorrente

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

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

Distribuição

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

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

Eliminação

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

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

Populações especiais

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

A TMZ é um agente alquilante embriotóxico, teratogénico e genotóxico. A TMZ é mais tóxica para o rato e cão do que para o homem, e a dose terapêutica aproxima-se da dose mínima letal no cão e no rato. A redução dos leucócitos e plaquetas relacionada com a dose, parece ser um indicador sensível de toxicidade. Foi descrita uma variedade de neoplasias, incluindo

carcinomas da mama, queratoacantoma da pele e adenoma das células basais, no estudo de 6 ciclos no rato, não tendo sido observados quaisquer tumores ou lesões pré-neoplásicas nos estudos realizados no cão. Os ratos pareceram ser particularmente sensíveis aos efeitos oncogénicos da TMZ, ocorrendo o primeiro tumor 3 meses após o início do tratamento. Este período de latência é muito curto, mesmo para um agente alquilante.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

5 mg cápsulas
Conteúdo da cápsula
Lactose
Carboximetilamido sódico (Tipo B)
Ácido tartárico
Ácido esteárico

Constituição da cápsula
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Laurilsulfato de sódio

Tinta de impressão
Shellac
Propilenoglicol
Óxido de ferro amarelo (E172)
Azul nº 1/ Laca de Alumínio Azul Brilhante (E133)

20 mg cápsulas
Conteúdo da cápsula
Lactose
Carboximetilamido sódico (Tipo B)
Ácido tartárico
Ácido esteárico

Constituição da cápsula
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Laurilsulfato de sódio

Tinta de impressão
Shellac
Propilenoglicol
Óxido de ferro amarelo (E172)

100 mg cápsulas
Conteúdo da cápsula
Lactose
Carboximetilamido sódico (Tipo B)
Ácido tartárico
Ácido esteárico

Constituição da cápsula
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Laurilsulfato de sódio

Tinta de impressão
Shellac
Propilenoglicol
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Dióxido de titânio (E171)

140 mg cápsulas
Conteúdo da cápsula:
Lactose,
Carboximetilamido sódico (Tipo B),
Ácido tartárico,
Ácido esteárico.

Constituição da cápsula:
Gelatina,
Dióxido de titânio (E171),
Laurilsulfato de sódio.

Tinta de impressão:
Shellac,

Propilenoglicol,
Dióxido de titânio (E171),
Azul nº 1/ Laca de Alumínio Azul Brilhante (E133).

180 mg cápsulas
Conteúdo da cápsula
Lactose
Carboximetilamido sódico (Tipo B)
Ácido tartárico
Ácido esteárico

Constituição da cápsula
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Laurilsulfato de sódio

Tinta de impressão
Shellac
Propilenoglicol
Óxido de ferro vermelho (E172)

250 mg cápsulas
Conteúdo da cápsula
Lactose
Carboximetilamido sódico (Tipo B)
Ácido tartárico
Ácido esteárico

Constituição da cápsula
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Laurilsulfato de sódio

Tinta de impressão
Shellac
Propilenoglicol
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de dose unitária (alumínio/alumínio), constituídos por uma fita contentora de OPA (poliamida orientada)/alumínio/PVC (cloreto de polivinilo) e por uma folha de cobertura destacável em alumínio com laca termo-selante.
Dimensão da embalagem: os blisters são embalados em caixas de 5 ou 20 cápsulas duras.

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 estar danificada, deve evitar-se o contacto entre o conteúdo em pó e a pele ou membrana mucosa. Se Temozolomida SUN entrar em contacto com a pele ou mucosa, deve lavar imediatamente a zona em questão, utilizando sabão e água.

Deve recomendar-se os doentes manterem as cápsulas fora do alcance das crianças, de preferência num armário trancado. A ingestão acidental pode ser mortal 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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

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

5 mg cápsulas
EU/1/11/697/013 (5 cápsulas em blister)
EU/1/11/697/014 (20cápsulas em blister)

20 mg cápsulas
EU/1/11/697/015 (5 cápsulas em blister)
EU/1/11/697/016 (20cápsulas em blister)

100 mg cápsulas
EU/1/11/697/017 (5 cápsulas em blister)
EU/1/11/697/018 (20cápsulas em blister)

140 mg cápsulas
EU/1/11/697/019 (5 cápsulas em blister)
EU/1/11/697/020 (20cápsulas em blister)

180 mg cápsulas
EU/1/11/697/021 (5 cápsulas em blister)
EU/1/11/697/022 (20cápsulas em blister)

250 mg cápsulas
EU/1/11/697/023 (5 cápsulas em blister)
EU/1/11/697/024 (20cápsulas em blister)

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

Data da primeira autorização: 13 de julho de 2011
Data da última renovação: 21 de abril de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E AUTORIZAÇÃO

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

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

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

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

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (BLISTER)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 5 mg cápsulas
temozolomida

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

Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consulte o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5x1 cápsulas
20x1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Administração oral.

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

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

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.
Não abrir, esmagar ou mastigar as cápsulas, engolir inteiras. Se uma cápsula estiver danificada, evitar o contacto com a 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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

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

EU/1/11/697/013 (5 cápsulas)
EU/1/11/697/014 (20 cápsulas)

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 SUN 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 5 mg cápsulas
temozolomida
Via oral

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logótipo SUN Pharma

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

PUXE AQUI

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (BLISTER)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 20 mg cápsulas
temozolomida

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

Cada cápsula contém 20 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consulte o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5x1 cápsulas
20x1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Administração oral.

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

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

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.
Não abrir, esmagar ou mastigar as cápsulas, engolir inteiras. Se uma cápsula estiver danificada, evitar o contacto com a 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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

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

EU/1/11/697/015 (5 cápsulas)
EU/1/11/697/016 (20 cápsulas)

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 SUN 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 20 mg cápsulas
temozolomida
Via oral

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logótipo SUN Pharma

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

PUXE AQUI

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (BLISTER)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 100 mg cápsulas
temozolomida

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

Cada cápsula contém 100 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consulte o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5x1 cápsulas
20x1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Administração oral.

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

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

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.
Não abrir, esmagar ou mastigar as cápsulas, engolir inteiras. Se uma cápsula estiver danificada, evitar o contacto com a 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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

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

EU/1/11/697/017 (5 cápsulas)
EU/1/11/697/018 (20 cápsulas)

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 SUN 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 100 mg cápsulas
temozolomida
Via oral

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logótipo SUN Pharma

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

PUXE AQUI

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (BLISTER)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 140 mg cápsulas
temozolomida

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

Cada cápsula contém 140 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consulte o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5x1 cápsulas
20x1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Administração oral.

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

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

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.
Não abrir, esmagar ou mastigar as cápsulas, engolir inteiras. Se uma cápsula estiver danificada, evitar o contacto com a 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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

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

EU/1/11/697/019 (5 cápsulas)
EU/1/11/697/020 (20 cápsulas)

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 SUN 140 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 140 mg cápsulas
temozolomida
Via oral

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logótipo SUN Pharma

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

PUXE AQUI

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (BLISTER)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 180 mg cápsulas
temozolomida

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

Cada cápsula contém 180 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consulte o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5x1 cápsulas
20x1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Administração oral.

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

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

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.
Não abrir, esmagar ou mastigar as cápsulas, engolir inteiras. Se uma cápsula estiver danificada, evitar o contacto com a 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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

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

EU/1/11/697/021 (5 cápsulas)
EU/1/11/697/022 (20 cápsulas)

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 SUN 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 180 mg cápsulas
temozolomida
Via oral

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logótipo SUN Pharma

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

PUXE AQUI

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (BLISTER)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 250 mg cápsulas
temozolomida

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

Cada cápsula contém 250 mg de temozolomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consulte o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5x1 cápsulas
20x1 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Administração oral.

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

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

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico.
Não abrir, esmagar ou mastigar as cápsulas, engolir inteiras. Se uma cápsula estiver danificada, evitar o contacto com a 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

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

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

EU/1/11/697/023(5 cápsulas)
EU/1/11/697/024 (20 cápsulas)

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 SUN 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 250 mg cápsulas
temozolomida
Via oral

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logótipo SUN Pharma

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

PUXE AQUI

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Temozolomida SUN 5 mg cápsulas
Temozolomida SUN 20 mg cápsulas
Temozolomida SUN 100 mg cápsulas
Temozolomida SUN 140 mg cápsulas
Temozolomida SUN 180 mg cápsulas
Temozolomida SUN 250 mg cápsulas
temozolomida

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

O que contém este folheto

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

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

Temozolomida SUN é um agente antitumoral.

Temozolomida SUN é utilizado no tratamento de tipos específicos de tumores cerebrais:
- em adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado. Temozolomida SUN é inicialmente utilizado em conjunto com radioterapia (fase concomitante do tratamento) e, depois disso, utilizado sozinho (fase de monoterapia do tratamento).
- em crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adultos com glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico. Temozolomida SUN é utilizado nestes tumores, caso demonstrem recorrência ou progressão após uma terapêutica padrão.

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

Não tome Temozolomida SUN

- se tem alergia à temozolomida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se teve uma reacção alérgica à dacarbazina (um fármaco anticancro por vezes chamado de DTIC). Sinais de reacção alérgica incluem prurido, falta de ar ou síbilo, ou tumefacção do rosto, lábios, língua ou garganta.
- se o número de determinadas células do sangue, como, por exemplo, leucócitos ou plaquetas, estiver gravemente diminuído (processo chamado mielosupressão). Estas células sanguíneas são importantes para combaterem a infecção e garantirem uma coagulação sanguínea correcta. Antes de iniciar o tratamento, o médico irá proceder a análises sanguíneas para se certificar de que estas células existem em número suficiente.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Temozolomida SUN,

- será acompanhado de perto devido ao possível desenvolvimento de um tipo de infeção no peito grave conhecido como *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Se lhe foi recentemente diagnosticado glioblastoma multiforme, é provável que receba tratamento com Temozolomida SUN durante 42 dias, em conjunto com radioterapia. Neste caso, o médico irá também prescrever um medicamento que vai ajudar a evitar este tipo de pneumonia (PCP).
- se alguma vez teve ou tem agora uma infeção por hepatite B. Isto porque o Temozolomida SUN pode causar que a hepatite B fique novamente ativa, o que pode ser fatal em alguns casos. Os doentes serão cuidadosamente avaliados pelo seu médico relativamente a sinais desta infeção antes do tratamento se iniciar.
- se o número de eritrócitos (anemia), leucócitos e plaquetas for baixo, se tiver problemas de coagulação antes de iniciar o tratamento ou se algum destes casos se verificar durante o tratamento. Fará análises sanguíneas frequentemente, durante o tratamento, para monitorizar os efeitos secundários que Temozolomida SUN tem sobre as suas células sanguíneas. O médico pode decidir reduzir a dose ou interromper, suspender ou alterar o tratamento. Pode ainda necessitar de outros tratamentos. Em alguns casos, pode ser necessário suspender o tratamento com Temozolomida SUN.
- há ainda um pequeno risco de vir a sofrer de outras alterações das células sanguíneas, incluindo leucemia.
- se tiver náuseas (mal-estar geral) e/ou vómitos, efeitos secundários muitos frequentes do Temozolomida SUN (ver secção 4) o médico poderá prescrever-lhe um medicamento (um antiemético) para ajudar a evitar o vómito.
  Se os vómitos forem frequentes antes e durante o tratamento, fale com o seu médico para saber qual o melhor momento para tomar Temozolomida SUN, até os vómitos estarem sob controlo.
  Se vomitar depois de administrada a dose, não tome uma segunda dose nesse mesmo dia.
- se ficar com febre ou experienciar sintomas de infecção, contacte o seu médico imediatamente.
- se tiver mais de 70 anos, poderá estar mais vulnerável a infecções, contusões ou hemorragias.
- se tiver problemas de fígado ou rins, a dose de Temozolomida SUN pode ter 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 SUN por crianças com idade superior a 3 anos é limitada.

Outros medicamentos e Temozolomida SUN
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 SUN 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 contracetivas eficazes durante o tratamento com Temozolomida SUN e pelo menos durante 6 meses após o fim do tratamento.

Deve parar de amamentar durante o tratamento com Temozolomida SUN.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas
Enquanto tomar Temozolomida SUN poderá sentir fadiga ou sonolência. Neste caso, não conduza nem utilize ferramentas, máquinas ou bicicletas até perceber como este medicamento o afeta (ver secção 4)

Temozolomida SUN contém lactose
Temozolomida SUN 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.

3. Como tomar Temozolomida SUN

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 médico irá definir a dose de Temozolomida SUN. Esta dose é definida com base na sua constituição física (altura e peso), no facto de ter, ou não, tumores recorrentes e de ter sido submetido a um tratamento de quimioterapia.
Podem ser-lhe administrados outros medicamentos (antieméticos) para tomar antes e/ou depois do tratamento com Temozolomida SUN, para evitar ou controlar náuseas e vómitos.

Doentes com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado

Caso o seu diagnóstico seja recente, o tratamento será administrado em duas fases:
- inicialmente, tratamento em conjunto com radioterapia (fase concomitante)
- seguido de um tratamento apenas com Temozolomida SUN (fase de monoterapia).

Durante a fase concomitante, o médico irá iniciar a administração de Temozolomida SUN com uma dose de 75 mg/m^2 (dose normal). Esta dose será diária, entre 42 a 49 dias, em conjunto com a radioterapia. A dose de Temozolomida SUN pode atrasar-se ou suspender-se, dependendo da contagem sanguínea e da forma como tolera o medicamento durante a fase concomitante.
Depois de concluída a radioterapia, há uma pausa no tratamento de 4 semanas. Desta forma, o seu corpo tem tempo para recuperar.
Terminado este período, é iniciada a fase de monoterapia.

Durante a fase de monoterapia, a dose e a forma de administração de Temozolomida SUN podem variar. O médico irá definir a dose exacta. Pode haver até 6 períodos de tratamento (ciclos). Cada um deles com uma duração de 28 dias. A primeira dose será de 150 mg/m^2. A nova dose de Temozolomida SUN será administrada uma vez por dia, durante os primeiros 5 dias ("dias de dose") de cada ciclo. Depois, a administração de Temozolomida SUN será suspensa durante 23 dias. Assim, completa um ciclo de tratamento de 28 dias.
Depois do dia 28, começa o ciclo seguinte. Inicia novamente a toma de Temozolomida SUN uma vez por dia, durante 5 dias, seguido de 23 dias sem Temozolomida SUN. A dose de Temozolomida SUN pode ajustar-se, atrasar-se ou suspender-se, dependendo da contagem sanguínea e da forma como tolera o medicamento durante cada ciclo de tratamento.

Doentes com tumores que demonstrem recorrência ou progressão (glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico) a tomarem apenas Temozolomida SUN

Um ciclo de tratamento com Temozolomida SUN tem uma duração de 28 dias.
Vai tomar Temozolomida SUN apenas uma vez por dia, durante os primeiros 5 dias. Esta dose diária depende do facto de já ter sido submetido, ou não, a um tratamento de quimioterapia.

Se nunca tiver recebido um tratamento de quimioterapia, a primeira dose de Temozolomida SUN será de 200 mg/m^2, uma vez por dia, durante os primeiros 5 dias. Se já tiver recebido um tratamento de quimioterapia, a primeira dose de Temozolomida SUN será de 150 mg/m^2, uma vez por dia, durante os

primeiros 5 dias. Depois, a administração de Temozolomida SUN será suspensa durante 23 dias. Assim, completa um ciclo de tratamento de 28 dias.

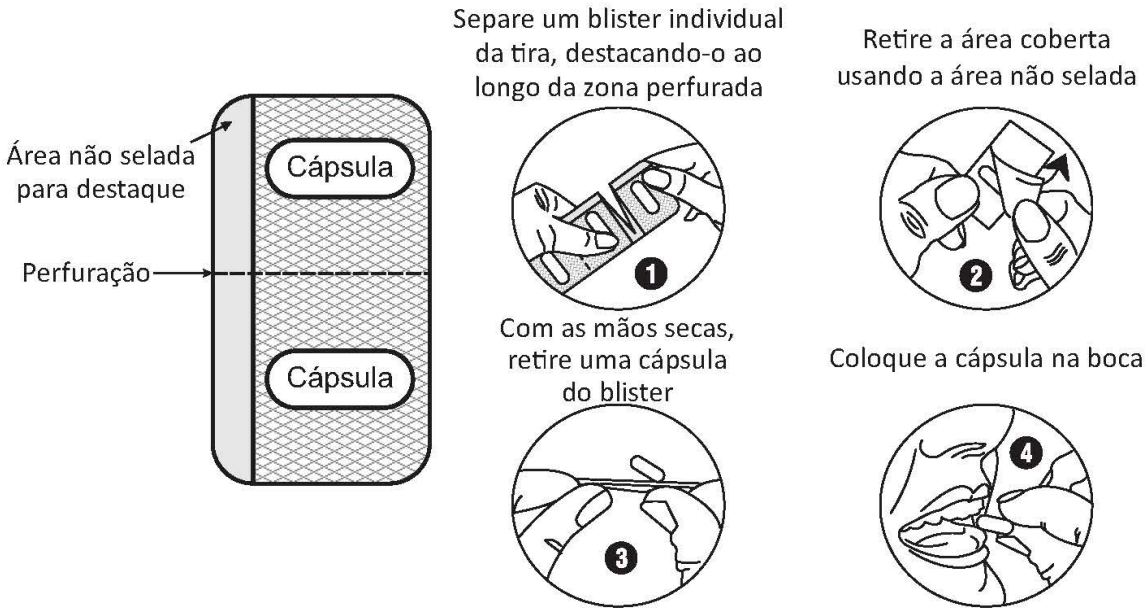
Depois do dia 28, começa o ciclo seguinte. Inicia novamente a toma de Temozolomida SUN uma vez por dia, durante 5 dias, seguido de 23 dias sem Temozolomida SUN.

Antes de cada novo ciclo de tratamento, serão feitas análises sanguíneas para verificar se a dose de Temozolomida SUN necessita de ser ajustada. Dependendo dos resultados das análises sanguíneas, o médico pode ter de ajustar a dose para o ciclo seguinte.

Como tomar Temozolomida SUN

Tome a sua dose prescrita de Temozolomida SUN uma vez por dia, de preferência sempre à mesma hora.

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



Dependendo da dose prescrita, pode ser necessário tomar mais do que uma cápsula ao mesmo tempo. Pode ter de tomar diferentes dosagens para completar a dose. A marca na cápsula varia consoante a dosagem (ver tabela abaixo).

Dosagem	Marca
Temozolomida SUN 5 mg cápsulas	890 & 5 mg
Temozolomida SUN 20 mg cápsulas	891 & 20 mg
Temozolomida SUN 100 mg cápsulas	892 & 100 mg
Temozolomida SUN 140 mg cápsulas	929 & 140 mg
Temozolomida SUN 180 mg cápsulas	930 & 180 mg
Temozolomida SUN 250 mg cápsulas	893 & 250 mg

Certifique-se de que não tem quaisquer dúvidas e que tem sempre presente o seguinte:
- o número de cápsulas de que precisa para completar a dose diária. Peça ao seu médico ou farmacêutico para tomar nota (incluindo a marca)
- quais são os dias de dose.

Reveja a dose com o seu médico, de cada vez que tem de iniciar um novo ciclo, pois esta pode ser diferente do ciclo anterior.

Tome sempre Temozolomida SUN de acordo com as indicações do médico. É muito importante verificar com o seu médico ou farmacêutico, caso não tenha a certeza. Cometer um erro na forma como toma este medicamento, pode ter graves consequências para a saúde.

Se tomar mais Temozolomida SUN do que deveria
Se acidentalmente tomar mais cápsulas de Temozolomida SUN do que as recomendadas, contacte imediatamente o seu médico, farmacêuticoou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar Temozolomida SUN
Tome a dose esquecida assim que seja possível, durante o mesmo dia. Caso já tenha passado um dia completo, fale com o seu médico. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar, a não ser que o médico lhe dê indicações em contrário.

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 experienciar qualquer um dos seguintes:
- uma reacção alérgica (hipersensibilidade) grave (urticária, síbilo ou outra dificuldade respiratória)
- hemorragia descontrolada
- crises (convulsões)
- febre
- arrepios
- cefaleia forte que não desaparece.

O tratamento com Temozolomida SUN pode provocar uma redução de determinadas células sanguíneas. Tal pode fazer com que fique mais vulnerável a contusões ou hemorragias, desenvolva anemia (falta de eritrócitos), tenha febre e fique com baixa resistência a infecções. A diminuição do número de células sanguíneas acontece durante um período de curta duração. Em alguns casos, este período pode prolongar-se e dar origem a um tipo de anemia grave (anemia aplástica). O médico irá manter análises sanguíneas regulares, controlando quaisquer alterações, e irá decidir se é necessário proceder a um tratamento específico. Em alguns casos, a dose de Temozolomida SUN será reduzida ou o tratamento suspendido.

Outros efeitos secundários que têm sido comunicados estão listados abaixo:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas) são:
- perda de apetite, dificuldade em falar, dor de cabeça
- vómito, náuseas, diarreia, obstipação
- erupção cutânea, perda de cabelo
- cansaço

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas) são:
- infeções, infeções orais, infeções de feridas
- redução do número de células do sangue (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia)
- reação alérgica
- aumento do açúcar no sangue

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

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) são:
- infeções no cérebro (meningoencefalite herpética) incluindo casos fatais
- infeções novas ou reativadas por citomegalovírus
- infeções reativadas pelo vírus da hepatite B
- cancros secundários incluindo leucemia
- diminuição do número de células do sangue (pancitopenia, anemia, leucopenia)
- manchas vermelhas debaixo da pele
- diabetes insípida (os sintomas incluem aumento da micção e sensação de sede), baixos níveis de potássio no sangue
- alterações do humor, alucinações
- paralisia parcial, alteração do olfato
- insuficiência auditiva, infeção 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 SUN

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

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

Não conservar acima de 25°C.

Informe o seu farmacêutico se notar qualquer alteração na aparência 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 SUN

- A substância activa é temozolomida.
  Temozolomida SUN 5 mg cápsulas: Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida.
  Temozolomida SUN 20 mg cápsulas: Cada cápsula contém 20 mg de temozolomida.
  Temozolomida SUN 100 mg cápsulas: Cada cápsula contém 100 mg de temozolomida.
  Temozolomida SUN 140 mg cápsulas: Cada cápsula contém 140 mg de temozolomida.
  Temozolomida SUN 180 mg cápsulas: Cada cápsula contém 180 mg de temozolomida.
  Temozolomida SUN 250 mg cápsulas: Cada cápsula contém 250 mg de temozolomida.
- Os outros componentes são:
  conteúdo da cápsula: lactose, amido glicolato de sódio, ácido tartárico, ácido esteárico (ver secção 2 "Temozolomida SUN contém lactose").
  constituição da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171), laurilsulfato de sódio
  tinta de impressão:
  Temozolomida SUN 5 mg cápsulas: goma-laca, propilenoglicol, óxido de ferro amarelo (E172), azul nº 1/ Laca de Alumínio Azul Brilhante (E133).
  Temozolomida SUN 20 mg cápsulas: goma-laca, propilenoglicol, óxido de ferro amarelo (E172).
  Temozolomida SUN 100 mg cápsulas: goma-laca, propilenoglicol, óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro vermelho (E172), dióxido de titânio (E171).
  Temozolomida SUN 140 mg cápsulas: goma-laca, propilenoglicol, dióxido de titânio (E171), azul nº 1/ Laca de Alumínio Azul Brilhante (E133).
  Temozolomida SUN 180 mg cápsulas: goma-laca, propilenoglicol, óxido de ferro vermelho (E172).
  Temozolomida SUN 250 mg cápsulas: goma-laca, propilenoglicol, óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspecto de Temozolomida SUN e conteúdo da embalagem

<u>5 mg cápsulas</u>
Cápsulas duras de gelatina, de cabeça e corpo opacos e inscrição a tinta verde. A cápsula tem a inscrição "890". O corpo tem a inscrição "5 mg" e duas riscas.

<u>20 mg cápsulas</u>
Cápsulas duras de gelatina, de cabeça e corpo opacos e inscrição a tinta amarela. A cápsula tem a inscrição "891". O corpo tem a inscrição "20 mg" e duas riscas.

<u>100 mg cápsulas</u>
Cápsulas duras de gelatina, de cabeça e corpo opacos e inscrição a tinta cor-de-rosa. A cápsula tem a inscrição "892". O corpo tem a inscrição "100 mg" e duas riscas.

<u>140 mg cápsulas</u>
Cápsulas duras de gelatina, de cabeça e corpo opacos e inscrição a tinta azul. A cápsula tem a inscrição "929". O corpo tem a inscrição "140 mg" e duas riscas.

180 mg cápsulas
Cápsulas duras de gelatina, de cabeça e corpo opacos e inscrição a tinta vermelha. A cápsula tem a inscrição “930”. O corpo tem a inscrição “180 mg” e duas riscas.

250 mg cápsulas
Cápsulas duras de gelatina, de cabeça e corpo opacos e inscrição a tinta preta. A cápsula tem a inscrição “893”. O corpo tem a inscrição “250 mg” e duas riscas.

As cápsulas estão disponíveis em blisters contendo 5 cápsulas. Para as embalagens de 20 cápsulas, estarão incluídos na caixa 4 blisters de 5 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

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

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/
Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland
Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
tel. +49 214 403 990

España
Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France
Sun Pharma France
31 Rue des Poissonniers

92200 Neuilly-Sur-Seine
France
Tel. +33 1 41 44 44 50

Italia
Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 3
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska
Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

România
Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Judeţul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

United Kingdom (Northern Ireland)
Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
Tel. +44 (0) 208 848 8688

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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