

**TEMODAL<sup>®</sup>**

temozolomida

**Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações**

Cápsulas – via de administração oral.

Pó liofilizado para reconstituição – via de administração em infusão intravenosa.

TEMODAL 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg ou 250 mg – em frasco contendo 5 cápsulas.

TEMODAL 100 mg, pó liofilizado para injeção – em 1 frasco-ampola.

**USO ADULTO E/OU PEDIÁTRICO (acima de 3 anos de idade)****Composição:****TEMODAL cápsulas:**

Cada cápsula de TEMODAL 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg ou 250 mg contém, respectivamente, 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg ou 250 mg de temozolomida.

**Excipientes:** lactose anidra, amidoglicolato de sódio, ácido tartárico, ácido esteárico e dióxido de silício.

A cápsula possui corpo branco com tampa colorida de acordo com a concentração e impressão em tinta preta. Os componentes da cápsula são: gelatina, dióxido de titânio, laurilsulfato de sódio e o corante conforme indicado abaixo:

TEMODAL 5 mg: cápsula com tampa verde (óxido de ferro amarelo e FD&C Azul #2).

TEMODAL 20 mg: cápsula com tampa amarela (óxido de ferro amarelo).

TEMODAL 100 mg: cápsula com tampa rosa (óxido de ferro vermelho).

TEMODAL 140 mg: cápsula com tampa azul (FD&C Azul #2).

TEMODAL 180 mg: cápsula com tampa laranja (óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho).

TEMODAL 250 mg: cápsula com corpo e tampa branca.

**TEMODAL injetável [pó liofilizado para injeção]:**

Cada frasco-ampola de TEMODAL contém 100 mg de temozolomida sob a forma de pó liofilizado para reconstituição.

**Excipientes:** manitol, treonina, polissorbato 80, citrato de sódio diidratado, ácido clorídrico concentrado e água para injeção.

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE****Como este medicamento funciona?**

TEMODAL [cápsulas e injetável] é um medicamento que age contra tumores e sua atividade se inicia logo após as primeiras doses administradas.

**Por que este medicamento foi indicado?**

TEMODAL é indicado para o tratamento de pacientes com:

- Um tipo de tumor cerebral chamado glioblastoma multiforme, recém-diagnosticado, em tratamento combinado com radioterapia, seguido de tratamento com TEMODAL isoladamente (monoterapia).
- Tumores cerebrais como glioma maligno, glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, que apresentam recidiva ou progressão após tratamento padrão.

TEMODAL também é indicado no tratamento de pacientes com melanoma maligno metastático.

**Quando não devo usar este medicamento?****Contra-indicações**

TEMODAL é contra-indicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade a seus componentes, bem como para pacientes com histórico de hipersensibilidade à dacarbazina. TEMODAL é contra-indicado para mulheres grávidas e que estejam amamentando (ver **Gravidez e amamentação**).

**Advertências e Precauções****Precauções**

- TEMODAL injetável somente deve ser administrado por profissionais com experiência em oncologia.
- Se você estiver tomando TEMODAL no esquema de 42 dias, em combinação com radioterapia, o seu médico também deve ter receitado um medicamento para ajudar a prevenir a pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP). Pode haver maior ocorrência de PCP quando o tratamento com TEMODAL é administrado durante esquemas de tratamento prolongados. Entretanto, todos os pacientes tratados com TEMODAL, particularmente aqueles em tratamento com corticosteróides, devem ser observados rigorosamente com relação ao aparecimento da PCP, independentemente do esquema de doses recomendado.
- Você deve ser observado de perto se tiver anemia, baixa contagem de células brancas do sangue ou de plaquetas, problemas de coagulação antes do tratamento com TEMODAL, ou ainda se apresentar qualquer um desses problemas durante o tratamento. Seu médico poderá precisar reduzir a dose do

seu medicamento, ou mesmo interromper o tratamento, ou ainda, você poderá precisar de outro tratamento. Nesse caso seu médico decidirá qual será a melhor conduta no seu caso. Em algumas situações, poderá ser necessário suspender o tratamento com TEMODAL. Você será submetido a exames de sangue freqüentes para verificar suas condições.

- Enjôos e vômitos são comumente associados ao tratamento com TEMODAL. Se você estiver tomando TEMODAL em combinação com radioterapia (pacientes recém-diagnosticados) seu médico receitará um medicamento para combater os vômitos antes da dose inicial de TEMODAL. Na fase de tratamento com TEMODAL isoladamente (pacientes recém-diagnosticados), seu médico também poderá receitar um medicamento para ajudar a combater os vômitos.

Se você estiver tomando apenas TEMODAL (paciente com recidiva ou glioma maligno progressivo) e tiver apresentado vômitos graves, seu médico também poderá receitar um medicamento para controlar os vômitos. Se você vomitar freqüentemente, antes ou durante o tratamento, pergunte ao seu médico como controlar os vômitos e qual é o melhor momento para tomar o TEMODAL, até que os vômitos sejam controlados. Se você vomitar depois de ter tomado a sua dose do dia, não tome uma segunda dose no mesmo dia.

- Se você apresentar febre ou sintomas de alguma infecção, contate o seu médico imediatamente.

- Não abra as cápsulas. Se a cápsula for danificada, evite o contato do pó com sua pele, olhos ou nariz. Evite inalar o pó. Se seus olhos ou narinas forem atingidos acidentalmente pelo pó, lave a área com água.

- Não há experiência com o uso de TEMODAL em crianças com menos de 3 anos de idade.

- **Pacientes idosos:** Se você tem mais de 70 anos, você poderá apresentar risco de alterações na contagem das células do sangue que podem causar sensibilidade aumentada para infecções ou manchas roxas na pele e sangramentos.

- **Problemas hepáticos ou renais:** Se você tem problemas no fígado ou nos rins, sua dose de TEMODAL poderá necessitar de um ajuste. Seu médico

precisará verificar o funcionamento do seu fígado e/ou rins para ter certeza de que você pode tolerar o tratamento com TEMODAL.

**Interações medicamentosas, inclusive com alimentos e testes laboratoriais:** TEMODAL deve ser administrado em jejum; porém, pode ser utilizado independentemente das refeições. A utilização uma hora antes da refeição pode ajudar a reduzir enjoos.

**Gravidez e Amamentação:** Não tome TEMODAL se estiver grávida ou amamentando. Pacientes [homens e mulheres] tomando TEMODAL devem usar métodos contraceptivos eficientes. Para os homens, recomenda-se não tentar ter filhos durante período de até 6 meses depois de suspender o tratamento. Por causa da possibilidade de se tornar estéril depois do tratamento com TEMODAL, recomenda-se que os homens que desejarem ter filho procurem uma clínica especializada em armazenamento e conservação de esperma antes de iniciar o tratamento com TEMODAL.

**Dirigir veículos e operar máquinas:** Quando tomar TEMODAL, você poderá sentir cansaço e sonolência. Neste caso, não dirija nem opere máquinas.

**Informações importantes sobre alguns componentes de TEMODAL:** Cada cápsula contém uma pequena quantidade de lactose. Assim, se você foi informado por seu médico que é intolerante à lactose, contate-o antes de tomar este medicamento.

**Este medicamento é contra-indicado na faixa etária até 3 anos.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Como devo usar este medicamento?**

**TEMODAL cápsulas:**

As cápsulas de TEMODAL apresentam diferentes cores, conforme a dosagem: as cápsulas de 5 mg são de cor branca e verde, as de 20 mg são de cor branca e amarela, as de 100 mg são de cor branca e rosa, as de 140 mg são de cor branca e azul, as de 180 mg são de cor branca e laranja, e as de 250 mg são inteiramente brancas. Avise seu médico ou farmacêutico se você notar qualquer alteração no aspecto das cápsulas.

Modo de usar: tome as cápsulas inteiras com um copo de água, sem abrir nem mastigar, com o estômago vazio, de preferência uma hora antes do café da manhã.

TEMODAL deve ser tomado uma vez ao dia.

**TEMODAL injetável:** somente deve ser administrado por profissionais com experiência em oncologia.

Modo de usar: Cada frasco de TEMODAL injetável contém pó liofilizado de temozolomida para reconstituição. Quando reconstituído com 41 mL de água estéril para injeção, a solução resultante terá 2,5 mg/mL de temozolomida. Os frascos devem ser cuidadosamente girados e não agitados. Eles devem ser inspecionados e qualquer frasco contendo partículas visíveis não deve ser usado. O produto reconstituído deve ser usado dentro de 14 horas, incluindo o tempo da infusão.

Utilizando técnica asséptica, retirar 40 mL de cada frasco para alcançar a dose total e transferir para uma bolsa de PVC de 250 mL. Não foram realizados estudos de compatibilidade com bolsas não-PVC. TEMODAL pó para injeção deve ser administrado por via intravenosa, utilizando uma bomba de infusão; a administração deve ser feita durante 90 minutos. TEMODAL injetável deve ser administrado somente por infusão intravenosa.

Como não existem informações sobre a compatibilidade de TEMODAL pó para injeção com outras substâncias ou aditivos de uso intravenoso, outros medicamentos não devem ser infundidos simultaneamente na mesma linha de infusão intravenosa.

Dose:

Se você precisar tomar TEMODAL em combinação com radioterapia (pacientes recém-diagnosticados), o tratamento ocorrerá em duas fases: a fase concomitante e, em seguida, a fase de TEMODAL isoladamente.

*Fase concomitante:* é quando o TEMODAL é tomado durante o período de radioterapia.

Seu médico iniciará o tratamento com a dose de 75 mg/m<sup>2</sup> e a dose diária vai depender de seu peso e altura. Você deverá receber essa dose durante 42 dias (até 49 dias) em combinação com a radioterapia.

Com base nos resultados do seu exame de sangue e/ou de como você está tolerando o medicamento durante a fase concomitante, a dose de TEMODAL poderá ser retardada ou descontinuada.

Uma vez completada a radioterapia, você interromperá o tratamento por 4 semanas para que seu organismo possa se recuperar. Então, passará a iniciar a fase de tratamento com TEMODAL isoladamente (fase de monoterapia).

*Fase de monoterapia:*

A dose e o modo de tomar TEMODAL nesta fase serão diferentes daqueles que você usou na fase concomitante. Poderá haver até 6 ciclos de tratamento, e cada um deles terá a duração de 28 dias. A nova dose de TEMODAL cápsulas inicialmente será de 150 mg/m<sup>2</sup>, uma vez ao dia, pelos primeiros cinco dias (“dias de dose”) de cada ciclo, seguidos por 23 dias sem TEMODAL; isto corresponde a um ciclo de tratamento de até 28 dias. Após o 28º dia, começará o próximo ciclo, no qual você tomará novamente o medicamento uma vez ao dia, durante cinco dias, seguido por um intervalo de 23 dias sem TEMODAL. Antes de cada novo ciclo de tratamento, você será submetido a exame de sangue para verificar se a dose de TEMODAL precisa ser ajustada.

Se você não recebeu quimioterapia anteriormente, tomará a sua primeira dose de TEMODAL na quantidade de 200 mg/m<sup>2</sup>, uma vez ao dia, pelos primeiros cinco dias (“dias de dose”) seguidos por 23 dias sem TEMODAL. Se você foi tratado anteriormente com quimioterapia, você receberá sua primeira dose de TEMODAL na quantidade de 150 mg/m<sup>2</sup> pelos primeiros cinco dias (“dias de dose”) seguidos por 23 dias sem TEMODAL. A partir do 2º ciclo a dose poderá ser aumentada para 200 mg/m<sup>2</sup>.

Dependendo dos resultados do seu exame de sangue, seu médico poderá ajustar a dose para o próximo ciclo. Cada vez que você começar um novo ciclo de tratamento, esteja certo que compreendeu exatamente quantas cápsulas de cada dosagem você precisa tomar em cada dia e durante quantos dias você deve tomar essa dose.

*Todos os pacientes*

TEMODAL existe em cápsulas de diferentes dosagens [mostradas no rótulo de cada embalagem em miligramas (mg)]. Cada dosagem apresenta cápsulas de cores diferentes. Dependendo da dose de TEMODAL que seu médico receitar, você poderá precisar tomar vários tipos de cápsulas em cada “dia de dose” do ciclo de tratamento.

- Assegure-se de que compreendeu exatamente quais e quantas cápsulas você precisa tomar de cada dosagem. Peça ao seu médico ou farmacêutico para escrever o número de cápsulas de cada dosagem (incluindo a cor da cápsula) que você precisa tomar em cada “dia de dose”.

- Assegure-se de que você sabe exatamente quais são os “dias de dose” do seu tratamento.

- Faça a verificação da dose com seu cuidador ou com uma pessoa próxima, cada vez que iniciar um novo ciclo. Algumas vezes, a dose ou o conjunto de cápsulas que você precisa tomar é diferente daquele do último ciclo.

- Considerando que você toma o medicamento em casa, se estiver confuso ou inseguro sobre como tomar a sua dose, peça nova orientação do seu médico ou farmacêutico antes de iniciar o ciclo de tratamento. Erros na administração deste medicamento podem ter graves conseqüências para a sua saúde.

Conduta caso você tome mais TEMODAL do que deveria ter tomado

Apenas tome TEMODAL da maneira prescrita por seu médico. Se você tomar acidentalmente mais cápsulas do que deveria, contate seu médico imediatamente.

Conduta caso haja esquecimento de administração: se você se esquecer de tomar as cápsulas no horário recomendado, tome-as assim que se lembrar. Se passou um dia inteiro, converse com o seu médico para receber orientação. Não tome a dose em dobro no mesmo dia, a menos que seu médico tenha recomendado essa conduta.

Se você tiver qualquer outra dúvida sobre o uso deste medicamento, converse com seu médico ou farmacêutico.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

**Quais os males que este medicamento pode causar?**

Assim como outros medicamentos, TEMODAL pode causar efeitos indesejáveis, embora nem todas as pessoas os apresentem. Pacientes tratados com TEMODAL em combinação com radioterapia podem apresentar reações adversas diferentes daquelas apresentadas por pacientes que tomam TEMODAL isoladamente.

Contate o seu médico imediatamente se apresentar reação alérgica intensa [urticária, chiado no peito (asma) ou outras dificuldades respiratórias], sangramento incontrolável, convulsões, febre ou dor de cabeça intensa e persistente.

O tratamento com TEMODAL pode causar redução na contagem de determinados tipos de células sanguíneas. Isto pode ocasionar manchas roxas na pele ou hemorragias, anemia, febre e/ou baixa resistência a infecções. A diminuição na contagem de células sanguíneas usualmente é transitória, mas, em alguns casos, pode ser prolongada e pode levar a uma forma de anemia muito grave (anemia aplástica). Seu médico fará a monitoração de seu exame de sangue regularmente e, ao constatar qualquer alteração, decidirá se é necessário algum tratamento específico. Em alguns casos, a dose de TEMODAL poderá ser diminuída ou suspensa.

A freqüência das reações adversas é definida da seguinte maneira: Muito comuns (mais de 1 em cada 10 pacientes); Comuns (menos de 1 em cada 10 pacientes, mas mais de 1 em cada 100 pacientes); Incomuns (menos de 1 em cada 100 pacientes, mas mais de 1 em cada 1.000 pacientes); Raras (menos de 1 em cada 1.000 pacientes, mas mais do que 1 em cada 10.000 pacientes); Muito raras (menos de 1 em cada 10.000 pacientes).

As seguintes reações adversas podem ocorrer se você estiver tomando TEMODAL em combinação com radioterapia (pacientes recém-diagnosticados) e podem requerer atenção médica:

**Muito comuns:** perda de apetite, dor de cabeça, constipação, enjôos, vômitos, vermelhidão na pele, queda de cabelos, cansaço.

**Comuns:** infecções na boca, infecções em ferimentos, alterações na contagem das células sanguíneas [diminuição das células brancas do sangue (leucócitos), ou de determinados tipos de células brancas do sangue (neutrófilos, linfócitos), diminuição de plaquetas (trombocitopenia)], aumento de açúcar no sangue, perda de peso, alteração do estado mental ou de alerta, ansiedade/depressão, sonolência, dificuldade de fala, alteração do equilíbrio, tontura, confusão, esquecimento, dificuldade de concentração, dificuldade para acordar ou permanecer acordado, sensação de formigamento, manchas roxas na pele, tremores, visão borrada ou anormal, visão dupla, audição alterada, respiração curta, tosse, coágulos de sangue nas pernas, retenção de líquidos, pernas inchadas, diarreia, dores abdominais ou de estômago, queimação, mal-estar gástrico, dificuldade para engolir, boca seca, irritação ou pele avermelhada, pele seca, coceira, fraqueza muscular, dores nas articulações, dores musculares, aumento da freqüência urinária, dificuldade para segurar a urina, reação alérgica, febre, danos da radiação, inchaço no rosto, alteração do paladar, resultados anormais nos exames de função hepática.

**Incomuns:** sintomas gripais, manchas vermelhas sob a pele, aparência de rosto inchado, aparecimento de fraqueza muscular, níveis baixos de potássio no sangue, ganho de peso, mudanças de humor, alucinações e alterações da memória, paralisia parcial, alteração da coordenação motora, dificuldade para engolir, sentidos alterados, perda parcial da visão, olhos secos ou doloridos, surdez, infecções do ouvido, zumbidos no ouvido, dor de ouvido, palpitações,

coágulos de sangue nos pulmões, pressão arterial elevada, pneumonia, sinusite, bronquite, resfriado ou gripe, distensão do estômago, dificuldade para controlar os movimentos intestinais, hemorróidas, descamação da pele, aumento da sensibilidade da pele ao sol, alterações na coloração da pele, sudorese, danos musculares, dores nas costas, dificuldade para urinar, sangramento vaginal, impotência sexual, menstruações ausentes ou muito intensas, irritação vaginal, dores no peito, ondas de calor, calafrios, alterações na coloração da língua, alteração do olfato, sede, distúrbios nos dentes.

As seguintes reações adversas podem ocorrer se você estiver tomando apenas o TEMODAL (pacientes tratados para tumor cerebral recorrente ou em progressão) e requerem atenção médica:

**Muito comuns:** alterações na contagem das células sanguíneas [diminuição das células brancas do sangue (leucócitos), ou de determinados tipos de células brancas do sangue (neutrófilos, linfócitos), diminuição de plaquetas (trombocitopenia)], perda de apetite, dor de cabeça, vômitos, enjôos, constipação.

**Comuns:** perda de peso, cansaço, tontura, sensação de formigamento, respiração curta, diarreia, dor abdominal, mal estar gástrico, pele avermelhada, coceira, perda de cabelos, fraqueza, calafrios, sensação de mal estar, dor, alteração do paladar.

**Incomuns:** alterações na contagem das células sanguíneas [diminuição de todos os tipos de células (pancitopenia), diminuição de células vermelhas do sangue (anemia), diminuição de células brancas do sangue (leucopenia)].

**Raras:** tosse, infecções incluindo microorganismos causadores de pneumonia.

**Muito raras:** pele avermelhada, urticária, manchas na pele, reações alérgicas.

Foram relatados casos muito raros de vermelhidão na pele com pele inchada, incluindo a palma das mãos e a planta dos pés, ou pele avermelhada e dolorida e/ou bolhas no corpo ou na boca. Contate o seu médico se isto ocorrer com você.

Muito raramente, pacientes tomando TEMODAL e outros medicamentos do mesmo tipo podem apresentar um pequeno risco de outras alterações nas células do sangue, incluindo leucemia.

Se alguma das reações mencionadas acima se tornar mais intensa ou se você notar qualquer efeito indesejável não citado nesta bula, contate o seu médico.

**O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?**

Em caso de ingestão acidental ou intencional de grande quantidade de cápsulas de TEMODAL de uma só vez, ou de ingestão do medicamento por tempo prolongado, acima do que foi recomendado pelo médico, podem ocorrer os efeitos indesejáveis descritos no item “**Quais os males que este medicamento pode causar?**” com maior intensidade e de modo mais grave (especialmente as alterações da contagem das células do sangue), e as conseqüências também podem ser graves e até mesmo fatais. Nestes casos um médico deve ser consultado imediatamente.

**Onde e como devo guardar este medicamento?**

TEMODAL cápsulas deve ser mantido em sua embalagem original, em temperaturas entre 15 e 30°C.

TEMODAL pó liofilizado para injeção deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). O produto reconstituído deve ser usado dentro de 14 horas, incluindo o tempo da infusão.

O prazo de validade de TEMODAL encontra-se gravado em sua embalagem externa. Em caso de vencimento, não utilize o produto.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **Características farmacológicas**

#### **Farmacodinâmica**

TEMODAL pertence ao grupo farmacoterapêutico dos antineoplásicos – Outros agentes alquilantes; é um agente alquilante imidazotetracênico, com atividade antitumoral, que sofre transformação química rápida na circulação sistêmica em pH fisiológico, formando o composto ativo MTIC (monometil-triaceno-imidazol-carboxamida). Considera-se que a citotoxicidade do MTIC seja decorrente principalmente da alquilação na posição O<sup>6</sup> da guanina, ocorrendo também alquilação adicional na posição N<sup>7</sup>. Acredita-se que as lesões citotóxicas que se desenvolvem posteriormente impliquem uma reparação anormal do adutor metílico.

#### **Farmacocinética**

A molécula da temozolomida é estável em pH ácido (<5) e, portanto, pode ser administrada por via oral. A temozolomida é rapidamente hidrolisada em seu metabólito ativo 5-(3-metiltriazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC) em pH neutro, sendo que a hidrólise é ainda mais rápida em pH alcalino.

### *Absorção*

Após a administração oral em pacientes adultos TEMODAL é absorvido rápida e completamente, com picos de concentração alcançados cerca de 20 minutos após a dose (tempo médio entre 0,5 e 1,5 hora). Em um estudo com temozolomida marcada com C<sup>14</sup>, a média fecal de C<sup>14</sup> após 7 dias foi de 0,8%, indicando absorção completa.

### *Distribuição*

A concentração plasmática de temozolomida aumenta de acordo com a dose. O volume aparente médio de distribuição em pacientes adultos e pediátricos após uma dose única de TEMODAL variou entre 0,35 – 0,63 L/kg e 0,35 – 0,41 L/kg, respectivamente. A depuração plasmática, o volume de distribuição e a meia-vida são independentes da dose, têm coeficientes de variação muito baixos, são previsíveis e reprodutíveis. A temozolomida é rapidamente eliminada e não se acumula no plasma após múltiplas doses diárias. Pacientes pediátricos apresentaram uma maior área sob a curva (AUC) para uma dose comparável (por m<sup>2</sup> da área de superfície corpórea) do que pacientes adultos.

Foi demonstrado que TEMODAL apresenta baixa ligação protéica (12% a 16%) e, portanto, não se espera que interaja com agentes altamente ligados às proteínas plasmáticas.

### *Metabolismo e Eliminação*

As principais vias de eliminação de TEMODAL do plasma foram as hidrólises não-enzimáticas a MTIC e excreção renal da droga base. Após a administração oral, aproximadamente 5% da dose é recuperada inalterada na urina em 24 horas e o restante do C<sup>14</sup> recuperado é excretado como 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), ácido carboxílico de temozolomida (TMA) ou metabólitos polares não-identificados.

O ácido carboxílico de temozolomida (TMA) foi o único metabólito de importância e sua excreção renal responde por menos que 3% da dose de TEMODAL. O metabolismo mediado pelo citocromo P450 (CYP450) avaliado pela medida dos níveis de TMA não contribuiu significativamente para a eliminação plasmática de TEMODAL; assim, a eliminação de TEMODAL não deve ser afetada em grau clinicamente significativa pela interação com medicamentos, e a administração de TEMODAL não deve alterar o metabolismo de outros fármacos.

A análise da população baseada em dados farmacocinéticos de TEMODAL revelou que a depuração plasmática de TEMODAL foi independente da idade, função renal e hepática, consumo de tabaco ou uso de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrona, antagonistas dos receptores H<sub>2</sub>, ou fenobarbital. A depuração de TEMODAL foi significativamente relacionada ao tamanho do corpo, mais precisamente à superfície corpórea. Mulheres tiveram uma importância estatística, mas a depuração menor não foi clinicamente significativa comparada à dos homens.

Em um estudo farmacocinético aberto e duplamente cruzado de temozolomida oral e injetável em pacientes com tumores malignos primários do SNC, foi demonstrado que TEMODAL pó liofilizado para injeção administrado por 90 minutos é bioequivalente quanto à  $C_{máx}$  e AUC de temozolomida e MTIC quando comparado a TEMODAL cápsulas orais, após uma dose de 150  $mg/m^2$ . Após 90 minutos de infusão intravenosa a média dos valores de  $C_{máx}$  para temozolomida e MTIC foi 7,4  $\mu g/mL$  e 320  $ng/mL$ , respectivamente. A média dos valores de AUC para temozolomida e MTIC foi 25  $\mu g \cdot h/mL$  e 1.004  $\mu g \cdot h/mL$ , respectivamente.

#### **Dados de segurança pré-clínica**

Considerando que a temozolomida é prontamente convertida em MTIC, seu potencial tumorigênico não é inesperado. Isto é consistente com o que se tem observado com outros agentes alquilantes, incluindo aqueles que produzem MTIC. O potencial carcinogênico geral de temozolomida em ratos parece ser específico da espécie e não significativamente diferente quando comparado com outras drogas citotóxicas.

O perfil toxicológico da temozolomida para administração intravenosa é comparável à da formulação oral (cápsulas) e consistente com o de outros agentes anticancerígenos comercializados. Embora a formulação intravenosa tenha produzido irritação no local de aplicação, tanto em coelhos quanto em ratos, a irritação foi transitória e não associada a danos teciduais permanentes.

#### **Resultados de eficácia**

##### **Glioblastoma multiforme recém-diagnosticado**

Foram randomizados 573 pacientes para receber temozolomida + radioterapia [T+RT] (n = 287) ou radioterapia isoladamente [RT] (n = 286). Os pacientes do grupo T+RT receberam temozolomida concomitante (75  $mg/m^2$ ) uma vez ao dia, iniciando no primeiro e indo até o último dia de RT, durante 42 dias (com o máximo de 49 dias). Este esquema foi seguido por temozolomida em monoterapia (150 a 200  $mg/m^2$ ) nos dias 1 a 5 de cada ciclo de 28 dias durante até 6 ciclos, iniciando 4 semanas após o final da RT. Os pacientes do grupo controle receberam apenas RT. A profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP) foi necessária durante os dois esquemas de tratamento. A temozolomida foi utilizada como tratamento de resgate nas fases de acompanhamento em 161 pacientes dos 282 (57%) no grupo da RT isoladamente e em 62 pacientes dos 277 (22%) pacientes no grupo da T + RT. O risco relativo (*hazard ratio* = HR) para sobrevida global foi 1,59 (95% IC para HR ~1,33 – 1,91) com log-rank  $p < 0,0001$  a favor do grupo da temozolomida. A probabilidade estimada de sobrevida de 2 anos ou mais (26% vs 10%) foi maior para o grupo RT + T. A adição da temozolomida concomitante à radioterapia, seguida por monoterapia com temozolomida no tratamento de pacientes com glioblastoma multiforme recém-diagnosticados, proporcionou melhora da sobrevida global estatisticamente significativa em comparação com a radioterapia isoladamente.

##### **Glioma maligno recorrente ou progressivo**

Os dados de eficácia em pacientes com glioblastoma multiforme recorrente ou progressivo, após cirurgia e radioterapia, se basearam em dois estudos clínicos. Um foi um estudo não comparativo em 138 pacientes (29% receberam quimioterapia previamente) e o outro foi um estudo randomizado, controlado de temozolomida e procarbazina em um total de 225 pacientes (67% receberam tratamento prévio com quimioterapia baseada em nitrosouréia). Em ambos os estudos, o parâmetro principal de avaliação final foi sobrevida livre de doença (SLD) definida por imagens de ressonância magnética ou piora neurológica. No estudo não comparativo, a SLD em 6 meses foi de 19%, o tempo para progressão livre de doença foi de 2,1 meses e a sobrevida global média foi de 5,4 meses. O índice de resposta objetiva baseado nas imagens de ressonância magnética foi de 8%.

No estudo randomizado, a SLD em 6 meses foi significativamente maior para a temozolomida do que para a procarbazina (21% vs 8%, respectivamente, qui-quadrado,  $p = 0,008$ ) com sobrevida livre de doença média de 2,89 meses e 1,88 meses, respectivamente (log rank  $p = 0,0063$ ). A sobrevida média foi de 7,34 e 5,66 meses (para temozolomida e procarbazina, respectivamente) (log rank  $p = 0,33$ ). Em 6 meses a fração de pacientes sobreviventes foi significativamente maior no grupo da temozolomida (60%) em comparação com o grupo da procarbazina (44%) (qui-quadrado,  $p = 0,019$ ). Nos pacientes com quimioterapia prévia o benefício foi apontado naqueles com estado de desempenho de Karnofsky [KPS] de 80 ou melhor.

Os dados sobre o tempo até a piora do quadro neurológico favoreceram a temozolomida em relação à procarbazina, conforme os dados sobre o tempo até a piora do estado de desempenho (diminuição para KPS de <70 ou uma diminuição de, pelo menos, 30 pontos). Os tempos médios para progressão nesses resultados finais variaram de 0,7 a 2,1 meses, mais longos para a temozolomida do que para a procarbazina (log rank  $p = <0,01$  a 0,03).

#### **Astrocitoma anaplásico**

Em um estudo de fase II, multicêntrico, prospectivo, avaliando a segurança e eficácia da temozolomida oral no tratamento de pacientes com astrocitoma anaplásico na primeira recidiva, a sobrevida livre de doença em 6 meses foi de 46%. A sobrevida livre de progressão média foi de 5,4 meses. A sobrevida global média foi de 14,6 meses. O índice de resposta, baseado na avaliação do revisor central do estudo, foi de 35% para a população com intenção de tratar [ITT]. Em 43 pacientes foi relatada doença estável. A sobrevida livre de doença em 6 meses para a população ITT foi de 44% com uma sobrevida livre de eventos de 4,6 meses, a qual foi semelhante aos resultados para a sobrevida livre de progressão. Para a população elegível quanto à histologia, os resultados de eficácia foram semelhantes. A obtenção de resposta objetiva radiológica ou manutenção do estado livre de progressão foi fortemente associada com melhora da qualidade de vida mantida.

#### **Indicações**

TEMODAL é indicado no tratamento de pacientes com:

- glioblastoma multiforme recém-diagnosticado concomitantemente à radioterapia e em adjuvância posterior.
- glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, recidivante ou progressivo após terapia padrão.

TEMODAL também é indicado no tratamento de pacientes com melanoma maligno metastático em estágio avançado.

O número necessário para tratar (NNT) para a temozolomida é de 5,9.

A redução de risco absoluto (RRA), comparando usar quimioterapia (como temozolomida) vs não usar quimioterapia foi de 1,18 (95% IC 1,08-1,30) em 6 meses.

### **Contra-indicações**

TEMODAL é contra-indicado a pacientes com histórico de hipersensibilidade a seus componentes, bem como a pacientes com histórico de hipersensibilidade à dacarbazina (DTIC), uma vez que ambas as drogas são metabolizadas em MTIC.

TEMODAL é contra-indicado para mulheres grávidas e lactantes (ver **Uso durante a Gravidez e Lactação**).

### **Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto**

Este produto deve ser mantido em sua embalagem original, em temperaturas entre 15 e 30°C.

TEMODAL pó liofilizado para injeção deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). O produto reconstituído deve ser usado dentro de 14 horas, incluindo o tempo da infusão.

### TEMODAL cápsulas

As cápsulas de TEMODAL podem ser ingeridas independentemente da alimentação; entretanto, a administração uma hora antes da refeição pode auxiliar na redução de náuseas. A cápsula de TEMODAL não deve ser aberta ou mastigada, devendo ser administrada inteira com um copo de água. Se a cápsula for danificada, o paciente deve ser orientado a evitar o contato do seu conteúdo com a pele ou com as mucosas. Em caso de contato com o pó, as mãos devem ser lavadas.

Um antiemético pode ser administrado antes ou depois de TEMODAL (ver **Advertências**). Se ocorrer vômito após a dose administrada, não se deve administrar uma segunda dose no mesmo dia.

### TEMODAL pó liofilizado para injeção

Cada frasco de TEMODAL pó liofilizado para injeção contém pó liofilizado de temozolomida. Quando reconstituído com 41 mL de água estéril para injeção, a solução resultante terá 2,5 mg/mL de temozolomida. Os frascos devem ser cuidadosamente girados e não agitados. Eles

devem ser inspecionados e qualquer frasco contendo partículas visíveis não deve ser usado. O produto reconstituído deve ser usado dentro de 14 horas, incluindo o tempo da infusão.

Utilizando técnica asséptica, retirar 40 mL de cada frasco para alcançar a dose total e transferir para uma bolsa de PVC de 250 mL. Não foram conduzidos estudos de compatibilidade com bolsas não-PVC. TEMODAL pó para injeção deve ser infundido por via intravenosa utilizando uma bomba, por um período de 90 minutos. TEMODAL pó para injeção deve ser administrado somente por infusão intravenosa.

Como não existem informações sobre a compatibilidade de TEMODAL pó para injeção com outras substâncias ou aditivos de uso intravenoso, outros medicamentos não devem ser infundidos simultaneamente na mesma linha de infusão intravenosa.

### Posologia

TEMODAL deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento oncológico de tumores cerebrais.

### Pacientes adultos com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado

TEMODAL é administrado em combinação com radioterapia focal (fase concomitante) seguida por até 6 ciclos de temozolomida em monoterapia. A dose mínima diária é de 75 mg/m<sup>2</sup> e a dose máxima pode chegar a 200 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal.

#### **Fase concomitante:**

Para o tratamento de glioblastoma multiforme recém-diagnosticado, TEMODAL deve ser administrado por via oral na dose de 75 mg/m<sup>2</sup> ao dia por 6 semanas (42 dias), concomitantemente à radioterapia (60 Gy administrados em 30 frações) seguida de administração adjuvante de temozolomida por 6 ciclos. Não é recomendada a redução da dose; entretanto, uma interrupção na administração poderá ocorrer baseando-se na tolerabilidade do paciente. O tratamento concomitante com TEMODAL poderá ser continuado durante os 42 dias até 49 dias, caso todas as seguintes condições sejam preenchidas: contagem absoluta de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ; contagem de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ ; toxicidade não-hematológica pelos Critérios Comuns de Toxicidade [CTC]  $\leq$  Grau 1 (exceto para alopecia, náusea e vômitos). Durante o tratamento, um hemograma completo deverá ser realizado semanalmente. O tratamento com TEMODAL deverá ser interrompido ou descontinuado durante a Fase Concomitante de acordo com os critérios de toxicidade hematológicos e não-hematológicos descritos na **Tabela 1**.

**Tabela 1: Interrupção ou descontinuação da administração de TEMODAL durante tratamento concomitante de TEMODAL com radioterapia**

Toxicidade	Interrupção da temozolomida <sup>(a)</sup>	Descontinuação da temozolomida
Contagem absoluta de	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$

neutrófilos		
Contagem de plaquetas	$\geq 10$ e $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
Toxicidade não-hematológica CTC (exceto para alopecia, náusea e vômito)	Grau 2 CTC	Grau 3 e 4 CTC

(a) O tratamento concomitante com temozolomida poderá ser continuado quando todas as seguintes condições forem preenchidas: contagem absoluta de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  e contagem de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ , toxicidade não-hematológica pelos Critérios Comuns de Toxicidade (CTC)  $\leq$  Grau 1 (exceto para alopecia, náusea e vômitos).

CTC = Critério de Toxicidade Comum

### Fase adjuvante

Quatro semanas após completar a Fase TEMODAL + radioterapia, TEMODAL deve ser administrado por 6 ciclos adicionais em tratamento adjuvante. A dosagem no Ciclo 1 (adjuvante) é de  $150 \text{ mg/m}^2$  uma vez ao dia por 5 dias, seguidos por 23 dias sem tratamento. No início do Ciclo 2 a dose deve ser aumentada para  $200 \text{ mg/m}^2$ , se toxicidade não-hematológica pelos Critérios Comuns de Toxicidade para o Ciclo 1 for Grau  $\leq 2$  (exceto para alopecia, náusea e vômito), contagem absoluta de neutrófilos (CAN) for  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  e contagem de plaquetas for  $\geq 100 \times 10^9/L$ . Se a dose não for aumentada no Ciclo 2, o aumento poderá ser realizado nos ciclos subseqüentes. A dose permanece em  $200 \text{ mg/m}^2$  por dia nos primeiros 5 dias de cada ciclo subseqüente, exceto se ocorrer toxicidade. Redução da dose durante a fase adjuvante poderá ser adotada conforme as **Tabelas 2 e 3**. Durante o tratamento, um hemograma completo deverá ser realizado no dia 22 (21 dias após a primeira dose de TEMODAL). A dose de TEMODAL poderá ser reduzida ou descontinuada conforme a **Tabela 3**.

**Tabela 2: Níveis de dosagem de TEMODAL para o tratamento adjuvante**

Nível da dose	Dose ( $\text{mg/m}^2/\text{dia}$ )	Comentário
-1	100	Redução para toxicidade prévia
0	150	Dose durante o Ciclo 1
1	200	Dose durante os Ciclos 2-6 na ausência de toxicidade

**Tabela 3: Redução ou descontinuação da dose de TEMODAL durante o tratamento adjuvante**

Toxicidade	Redução de TEMODAL por 1 nível de dose <sup>(a)</sup>	Descontinuar TEMODAL
Contagem absoluta de neutrófilos	$< 1 \times 10^9/L$	(b)
Contagem de plaquetas	$< 50 \times 10^9/L$	(b)
Toxicidade não-hematológica CTC (exceto para alopecia, náusea e vômito)	Grau 3 CTC	Grau 4 CTC <sup>(b)</sup>

(a) Os níveis da dose de TEMODAL estão listados na **Tabela 2**.

(b) TEMODAL deverá ser descontinuado, se for necessária a redução da dose para  $< 100 \text{ mg/m}^2$  ou caso ocorra toxicidade não-hematológica Grau 3 (exceto alopecia, náusea e vômito) após a redução da dose.

CTC = Critério de Toxicidade Comum

**Pacientes adultos com glioma maligno recorrente ou progressivo ou melanoma maligno:**

Em pacientes não tratados anteriormente com quimioterapia, TEMODAL deve ser administrado por via oral, na dose de 200 mg/m<sup>2</sup>, uma vez ao dia, durante 5 dias, em ciclos de 28 dias. Para os pacientes anteriormente tratados com quimioterapia, a dose inicial é de 150 mg/m<sup>2</sup> uma vez ao dia, que é aumentada no segundo ciclo para 200 mg/m<sup>2</sup> diariamente, contanto que a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) seja  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  e de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$  no dia 1 do ciclo seguinte. A modificação de dose para TEMODAL deverá ser baseada na toxicidade conforme o nível mais baixo de CAN ou da contagem de plaquetas.

**Pacientes pediátricos com glioma recorrente ou progressivo:**

Em pacientes com idade  $\geq 3$  anos, TEMODAL deve ser administrado por via oral na dose de 200 mg/m<sup>2</sup>, uma vez ao dia, durante 5 dias, em ciclos de 28 dias. Os pacientes pediátricos anteriormente tratados com quimioterapia devem receber uma dose inicial de 150 mg/m<sup>2</sup>, uma vez por dia, durante 5 dias, aumentando até 200 mg/m<sup>2</sup>, uma vez ao dia, nos 5 dias no ciclo seguinte, se não for observada toxicidade hematológica.

TEMODAL cápsulas pode ser administrado em jejum; porém, pode ser utilizado independentemente das refeições. A administração uma hora antes da refeição pode ajudar a reduzir náuseas. A terapia antiemética pode ser administrada antes ou durante a administração de TEMODAL.

Duração do tratamento

O tratamento pode continuar até que ocorra progressão da doença por, no máximo, 2 anos.

Conduta em caso de esquecimento

O paciente deve ser orientado a tomar as cápsulas prescritas assim que se lembrar, e acertar um novo horário para a administração respeitando o intervalo recomendado, não devendo tomar dose dupla em um mesmo dia.

**Advertências**

Pacientes que foram tratados em um estudo piloto com tratamento prolongado de 42 dias com TEMODAL administrado concomitante à radioterapia apresentaram um risco particular de desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Assim, é necessária profilaxia contra pneumonia por *Pneumocystis carinii* para todos os pacientes recebendo tratamento prolongado de 42 dias de TEMODAL concomitante à radioterapia (em um período máximo de 49 dias). Quando a temozolomida é administrada sob um regime de doses mais prolongado há uma grande possibilidade de desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Adicionalmente, todos os pacientes

recebendo temozolomida, particularmente aqueles recebendo esteróides, devem ser cuidadosamente observados quanto à possibilidade de desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

**Terapia antiemética:** Náusea e vômito são muito comumente associados com TEMODAL e, portanto, alguns procedimentos são adotados:

Pacientes com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado:

- é recomendada profilaxia antiemética antes da dose inicial de TEMODAL na fase concomitante;

- a profilaxia antiemética é fortemente recomendável durante a fase adjuvante.

Pacientes com glioma recorrente ou progressivo: Pacientes que apresentam vômitos graves (Grau 3 ou 4) podem necessitar de terapia antiemética antes de iniciar os ciclos de tratamento.

**Parâmetros laboratoriais para a modificação da dose nos casos de glioma maligno progressivo ou recorrente, ou melanoma maligno:** Antes da administração, devem-se satisfazer aos seguintes parâmetros laboratoriais: contagem absoluta de neutrófilos (CAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  e plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ . Deve-se realizar hemograma completo no dia 22 (21 dias depois da administração da primeira dose) ou dentro de 48 horas deste dia e semanalmente, até se obter uma CAN que tenha ultrapassado  $1,5 \times 10^9/L$  e contagem de plaquetas que exceda  $100 \times 10^9/L$ . Se o valor da CAN cair para menos de  $1,0 \times 10^9/L$  ou a contagem de plaquetas for  $< 50 \times 10^9/L$  durante qualquer ciclo, o nível posológico deverá ser reduzido em  $50 \text{ mg/m}^2$  no ciclo seguinte. A menor dose recomendada é de  $100 \text{ mg/m}^2$  (ver **Posologia**).

**Efeito da função renal:** A função renal determinada pela estimativa de creatinina depurada não afeta a depuração de TEMODAL.

**Efeito da função hepática:** Não foram observadas diferenças quando a curva de depuração de TEMODAL foi comparada a de parâmetros individuais da função hepática. Isto inclui albumina sérica e proteína total, bem como indicadores de doenças hepatocelulares como fosfatase alcalina, ALAT, AST, e bilirrubina. A farmacocinética da temozolomida em pacientes com doença

hepática leve a moderada (classificação 1 e 2 de *Child-Pugh*) foi similar à observada em pacientes sem doença hepática. A farmacocinética não foi bem definida em pacientes com insuficiência hepática grave. Com base na farmacocinética da temozolomida, não são necessárias reduções de dose em paciente com insuficiência hepática leve a moderada.

### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

**Uso pediátrico:** Não se dispõe de experiência clínica com o uso de TEMODAL em crianças menores de 3 anos de idade.

**Uso em Pacientes Idosos:** Em estudos clínicos o uso de TEMODAL em pacientes idosos (acima de 70 anos) parece aumentar o risco de neutropenia e trombocitopenia, se comparado com o uso em pacientes jovens.

**Uso durante a Gravidez e Lactação:** Em estudos pré-clínicos com ratas e coelhas que receberam 150 mg/m<sup>2</sup>, demonstrou-se teratogenicidade e/ou toxicidade fetal. Não foram realizados estudos em mulheres grávidas. TEMODAL somente deve ser usado durante a gravidez caso o benefício justificar o risco potencial ao feto. É importante aconselhar as mulheres com potencial de gravidez que evitem engravidar enquanto estiverem recebendo TEMODAL. Caso o medicamento seja administrado a mulheres grávidas, elas devem ser conscientizadas do risco potencial ao feto.

Não se sabe se TEMODAL é excretado no leite humano, razão pela qual se deve decidir sobre a descontinuação do aleitamento ou de TEMODAL em mães que estejam amamentando.

Os efeitos sobre os testículos em ratos e cães sugerem uma forte possibilidade de efeitos adicionais no sistema reprodutivo, incluindo infertilidade nos descendentes, resultando em danos genéticos nas células germinativas (há a possibilidade de uma mutação nas células germinativas que pode ser transmitida à prole). Considerando que estudos de múltiplos ciclos indicaram toxicidade testicular, deve ser utilizada uma contracepção efetiva por homens e mulheres que estejam tomando TEMODAL.

Categoria D.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### **Interações medicamentosas**

Em um estudo randomizado, aberto e duplamente cruzado, pacientes com câncer receberam TEMODAL 150 mg/m<sup>2</sup>/dia com e sem tratamento concomitante com ranitidina. Nenhuma alteração na farmacocinética de TEMODAL ou MTIC foi observada devido à ranitidina e a aumento no pH gástrico. A administração de TEMODAL com alimentos resultou em um decréscimo estatisticamente significativo de 33% na C<sub>máx</sub>, um atraso no T<sub>máx</sub> e um pequeno, mas estatisticamente significativo, decréscimo de 9% na AUC(0-24). Como a atividade de TEMODAL está mais relacionada com a AUC do que com os picos de concentração, o efeito do alimento não tem relevância clínica. A administração concomitante de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrona, antagonistas de receptores H<sub>2</sub> ou fenobarbital não altera a depuração de TEMODAL. A administração concomitante com ácido valpróico está associada a uma redução pequena, mas estatisticamente significativa, na depuração da temozolomida.

O uso de TEMODAL em associação a outros agentes mielossupressores pode aumentar a probabilidade de ocorrência de mielossupressão.

### **Reações adversas a medicamentos**

*Reações adversas da experiência em estudos clínicos em pacientes tratados com TEMODAL cápsulas*

#### **Pacientes com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado:**

A **Tabela 4** apresenta os eventos adversos que surgiram durante o tratamento (causalidade não determinada durante os ensaios clínicos) em pacientes com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado durante as fases de tratamento concomitante e adjuvante.

<b>Tabela 4: TEMODAL e radioterapia: Eventos que surgiram durante o tratamento nas fases concomitante e adjuvante de tratamento</b>		
Muito comum ( $\geq 1/10$ ); Comum ( $> 1/100, < 1/10$ ); Incomum ( $> 1/1000, < 1/100$ )		
<b>Sistema Corporal</b>	<b>Fase concomitante (TEMODAL + Radioterapia) n = 288 *</b>	<b>Fase adjuvante n = 224</b>

<b>Infecções e infestações</b>  Comum:    Incomum:	Candidíase oral, herpes simples, infecção, faringite, feridas infectadas	Candidíase oral, infecção    Herpes simples ou zóster, sintomas gripais
<b>Distúrbios sangüíneos e do sistema linfático</b>  Comum:    Incomum:	Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia   Anemia, neutropenia febril	Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia   Linfopenia, petéquias
<b>Distúrbios endócrinos</b>  Incomum:	Síndrome de Cushing	Síndrome de Cushing
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>  Muito comum:  Comum:  Incomum:	Anorexia  Hiperglicemia, perda de peso  Hipocalemia, aumento da fosfatase alcalina, aumento do peso	Anorexia  Perda de peso  Hiperglicemia, aumento do peso
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>  Comum:    Incomum:	Ansiedade, labilidade emocional, insônia   Agitação, apatia, alterações comportamentais, depressão, alucinação	Ansiedade, depressão, labilidade emocional, insônia   Alucinação, amnésia

<p><b>Distúrbios do sistema nervoso</b></p> <p>Muito comum:</p> <p>Comum:</p> <p>Incomum:</p>	<p>Cefaléia</p> <p>Tontura, afasia, alteração no equilíbrio, dificuldade de concentração, confusão, perda da consciência, convulsão, dificuldade de memorização, neuropatia, parestesia, sonolência, distúrbios da fala, tremores</p> <p>Ataxia, dificuldade de cognição, disfagia, distúrbios extrapiramidais, marcha anormal, hemiparesia, hiperestesia, hipoestesia, desordens neurológicas, neuropatia periférica, epilepsia</p>	<p>Cefaléia, convulsão</p> <p>Tontura, afasia, alteração no equilíbrio, dificuldade de concentração, confusão, disfagia, hemiparesia, dificuldade de memorização, distúrbios neurológicos, neuropatia, neuropatia periférica, parestesia, sonolência, distúrbios da fala, tremores</p> <p>Ataxia, coordenação anormal, marcha anormal, hemiplegia, hiperestesia, distúrbio sensorial</p>
<p><b>Distúrbios oftálmicos</b></p> <p>Comum:</p> <p>Incomum:</p>	<p>Visão turva</p> <p>Dor ocular, hemiopia, distúrbio visual, redução na acuidade visual, defeito do campo visual</p>	<p>Visão turva, diplopia, defeito do campo visual</p> <p>Dor ocular, olho seco, redução na acuidade visual</p>
<p><b>Distúrbios do ouvido e do labirinto</b></p> <p>Comum:</p> <p>Incomum:</p>	<p>Dificuldade na audição</p> <p>Otalgia, hiperacusia, tinido, otite média</p>	<p>Dificuldade na audição, tinido</p> <p>Surdez, otalgia, vertigem</p>
<p><b>Distúrbios cardíacos</b></p>		

Incomum:	Palpitação	
<b>Alterações Vasculares</b>		
Comum:	Edema, edema de membro inferior, hemorragia	Edema de membro inferior, hemorragia, trombose venosa profunda
Incomum:	Hipertensão, hemorragia cerebral	Edema, edema periférico, embolia pulmonar
<b>Distúrbios pulmonares, torácicos e do mediastino</b>		
Comum:	Tosse, dispnéia	Tosse, dispnéia
Incomum:	Pneumonia, infecção do trato respiratório superior, congestão nasal	Pneumonia, sinusite, infecção do trato respiratório superior, bronquite
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>		
Muito comum:	Constipação, náusea, vômito	Constipação, náusea, vômito
Comum:	Dor abdominal, diarreia, dispepsia, disfagia, estomatite	Diarreia, dispepsia, disfagia, boca seca, estomatite
Incomum:		Distensão abdominal, incontinência fecal, transtorno gastrintestinal, gastroenterite, hemorróidas
<b>Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo</b>		
Muito comum:	Alopecia, exantema	Alopecia, exantema
Comum:	Dermatite, pele seca, eritema, prurido	Pele seca, prurido

Incomum:	Reação de fotossensibilidade, pigmentação anormal, esfoliação da pele	Eritema, pigmentação anormal, aumento da transpiração
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>		
Comum:	Artralgia, fraqueza muscular	Artralgia, dor musculoesquelética, mialgia, fraqueza muscular
Incomum:	Dor nas costas, dor musculoesquelética, mialgia, miopatia	Dor nas costas, miopatia
<b>Distúrbios renais e urinários</b>		
Comum:	Micção freqüente, incontinência urinária	Incontinência urinária
Incomum:		Disúria
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas</b>		
Incomum:	Impotência	Amenorréia, dor mamária, menorragia, hemorragia vaginal, vaginite
<b>Distúrbios gerais e no local da administração</b>		
Muito comum:	Fadiga	Fadiga
Comum:	Febre, dor, reação alérgica, lesão por radioterapia, edema de face, distúrbio do paladar	Febre, dor, reação alérgica, lesão por radioterapia, distorção do paladar

Incomum:	Eritema, rubor, agravamento da astenia, calafrios, alteração da coloração da língua, parosmia, sede	Agravamento da astenia, dor, calafrios, alteração dentária, edema facial, perversão do paladar
<b>Investigação</b>		
Comum:	Aumento de TGP	Aumento de TGP
Incomum:	Aumento de Gama-GT, aumento das enzimas hepáticas, aumento de TGO	

(\*) Um paciente que foi randomizado para receber apenas RT, recebeu TEMODAL + RT

Resultados Laboratoriais: Foi observada mielossupressão (neutropenia e trombocitopenia) que sabidamente são toxicidades limitantes da dose para a maioria dos agentes citotóxicos, incluindo TEMODAL. Quando as anormalidades laboratoriais e os eventos adversos encontrados nas fases de tratamento concomitante e adjuvante foram constantes, observou-se anormalidades em neutrófilos Grau 3 e Grau 4, incluindo eventos neutropênicos, em 8% dos pacientes. Anormalidades em plaquetas Grau 3 e Grau 4, incluindo eventos trombocitopênicos, foram observadas em 14% dos pacientes que receberam TEMODAL.

#### **Pacientes adultos com glioma maligno recorrente ou progressivo ou melanoma maligno:**

Em estudos clínicos, os eventos indesejáveis que ocorreram com maior frequência foram distúrbios gastrintestinais, principalmente náuseas (43%) e vômitos (36%). Foram, em geral, considerados de Grau 1 a 2 (leve a moderado) e tiveram resolução espontânea ou foram facilmente controlados com antieméticos de uso comum. A incidência de náuseas e vômitos graves foi de 4%. Mielossupressão grave, predominantemente trombocitopenia, foi o evento adverso limitante da dose e ocorreu em 9% do total de pacientes. Foram relatadas anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia e pancitopenia. Mielossupressão foi geralmente previsível e ocorreu mais frequentemente nos

primeiros ciclos, com nível mais baixo de plaquetas e neutrófilos ocorrendo no final do ciclo (geralmente entre os dias 21 a 28) e recuperação rápida (geralmente dentro de 1-2 semanas). Nenhuma evidência de mielossupressão cumulativa foi observada.

Outras reações adversas relatadas com frequência incluíram fadiga (22%), obstipação (17%) e cefaléia (14%). Também foram relatadas: anorexia (11%), diarreia (8%), erupção cutânea, febre, astenia e sonolência (6% cada um). Menos frequentes (2% a 5%) e em ordem decrescente de frequência: dor abdominal, dor, tontura, perda de peso, dispnéia, alopecia, rigidez, prurido, mal-estar, dispepsia, alteração do paladar, parestesia e petéquias.

Em uma análise farmacocinética de uma população de um estudo clínico, havia 101 mulheres e 169 homens para os quais estava disponível o nível mais baixo de contagem de neutrófilos e 110 mulheres e 174 homens para os quais estava disponível o nível mais baixo de contagem de plaquetas. No primeiro ciclo de terapia, houve índices mais elevados de neutropenia Grau 4 (CAN < 500 células/ $\mu$ L), 12% *versus* 5%, e trombocitopenia (< 20.000 células/ $\mu$ L), 9% *versus* 3%, em mulheres *vs* homens, respectivamente. Em dados envolvendo 400 indivíduos com glioma recorrente, a neutropenia Grau 4 ocorreu em 8% das mulheres *vs* 4% dos homens e a trombocitopenia Grau 4 em 8% das mulheres *vs* 3% dos homens no primeiro ciclo da terapia. Em um estudo envolvendo 288 indivíduos com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado, a neutropenia Grau 4 ocorreu em 3% das mulheres *vs* 0% de homens e a trombocitopenia Grau 4 em 1% das mulheres *vs* 0% dos homens no primeiro ciclo da terapia.

### ***Pacientes tratados com TEMODAL pó liofilizado para injeção***

TEMODAL pó liofilizado para injeção fornece dose de temozolomida e exposição equivalentes à temozolomida e MTIC das cápsulas de TEMODAL correspondentes. Os eventos adversos provavelmente relacionados com o tratamento e que foram relatados nos dois estudos com a formulação IV (n = 35) e que não foram relatados em estudos usando o TEMODAL cápsulas foram

os seguintes (observados no local da infusão): dor, irritação, prurido, rubor, tumefação e eritema, assim como hematoma.

### ***Pós-comercialização de TEMODAL***

Durante a comercialização de TEMODAL, foram relatados muito raramente casos de eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson e reações alérgicas, incluindo anafilaxia. Casos raros de infecções oportunistas, incluindo pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP), também foram relatados. Casos de pneumonite/pneumonite intersticial foram relatados muito raramente. Casos muito raros de síndrome mielodisplásica e malignidades secundárias, incluindo leucemia mielóide também foram observados. Pancitopenia prolongada, que pode resultar em anemia aplástica, foi relatada muito raramente.

### **Superdose**

Doses de 500, 750, 1.000 e 1.250 mg/m<sup>2</sup> (dose total por ciclo) foram avaliadas clinicamente em pacientes. A toxicidade hematológica foi dose-limitante e relatada em algumas doses; porém, espera-se que seja mais grave em doses mais elevadas. Foi administrada a um paciente uma superdose de 10.000 mg/dia em um único ciclo, durante 5 dias, e os eventos adversos relatados foram: pancitopenia, pirexia, falência múltipla dos órgãos e óbito. Há relatos de pacientes que foram submetidos a mais de 5 dias de tratamento (acima de 64 dias) cujos eventos adversos relatados incluíram supressão da medula óssea, com ou sem infecção, que, em alguns casos, foi grave e prolongada, e resultou em óbito. Em caso de superdose, é necessária avaliação hematológica. Medidas de suporte devem ser providenciadas, se necessário.

### **Armazenagem**

TEMODAL deve ser mantido em sua embalagem original, em temperaturas entre 15 e 30°C.

TEMODAL pó liofilizado para injeção deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). O produto reconstituído deve ser usado dentro de 14 horas, incluindo o tempo da infusão.

O prazo de validade de TEMODAL cápsulas e pó liofilizado para injeção encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilize o produto.

MS 1.0171.0194

Farm. Resp.: Cristina Matushima – CRF-SP n° 35.496

CCDS#8 (LRN #: 52365-TMD-MTL-CCDS-1)

temodal33/ago/11

TEMODAL cápsulas:

Fabricado por: Orion Corporation, Divisão Orion Pharma, Turku, Finlândia

Embalado por: Schering-Plough Labo N.V., Heist-op-den-Berg, Bélgica

TEMODAL Pó liofilizado para injeção:

Fabricado por: Baxter Oncology GmbH, Halle/Westfalen, Alemanha

Embalado por: Schering-Plough Labo N.V., Heist-op-den-Berg, Bélgica

Importado e distribuído por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353 – São Paulo – SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

® = Marca registrada.

Central de Relacionamento 0800-0122232

O número do lote, a data de fabricação e o prazo de validade encontram-se na embalagem externa deste produto.