

TEMODAL[®]

SCHERING-PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Cápsulas

5 mg; 20 mg; 100 mg; 140 mg; 180 mg; 250 mg

e

Pó Liofilizado para Injeção

100 mg



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TEMODAL® temozolomida

APRESENTAÇÕES

TEMODAL®

Cápsulas de

- 5 mg em embalagem com 1 frasco com 5 cápsulas.
- 20 mg em embalagem com 1 frasco com 5 cápsulas.
- 100 mg em embalagem com 1 frasco com 5 cápsulas.
- 140 mg em embalagem com 1 frasco com 5 cápsulas.
- 180 mg em embalagem com 1 frasco com 5 cápsulas.
- 250 mg em embalagem com 1 frasco com 5 cápsulas.

USO ORAL

TEMODAL®

Pó Liofilizado para Injeção de

- 100 mg em embalagem com 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

TEMODAL® 5 mg:

Cada cápsula contém 5 mg de temozolomida.

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

TEMODAL® 20 mg:

Cada cápsula contém 20 mg de temozolomida.

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

TEMODAL® 100 mg:

Cada cápsula contém 100 mg de temozolomida.

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

TEMODAL® 140 mg:

Cada cápsula contém 140 mg de temozolomida.

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

TEMODAL® 180 mg:

Cada cápsula contém 180 mg de temozolomida.

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

TEMODAL® 250 mg:

Cada cápsula contém 250 mg de temozolomida.

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

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

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

TEMODAL® 20 mg: cápsula com tampa amarela (óxido férrico amarelo).

TEMODAL® 100 mg: cápsula com tampa rosa (óxido férrico vermelho).

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

TEMODAL® 180 mg: cápsula com tampa laranja (óxido férrico amarelo e óxido férrico vermelho).

TEMODAL® 250 mg: cápsula com corpo e tampa branca.

TEMODAL® Pó Liofilizado para Injeção 100 mg:

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

Excipientes: manitol, treonina, polissorbato 80, citrato de sódio diidratado e ácido clorídrico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. 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 25 em 6 meses, 6,7 em 12 meses, 5,3 em 18 meses e 5,9 em 24 meses. A redução de risco absoluto (RRA) para sobrevida, comparando a temozolomida vs não usar quimioterapia foi de 1,05 (95% IC 0,98-1,03) em 6 meses, 1,32 (95% IC 1,15, 1,53) em 12 meses, 1,98 (95% IC 1,53, 2,56) em 18 meses. E 2,84 (95% IC 1,93, 4,17) em 24 meses.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Glioblastoma multiforme recém-diagnosticado¹

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 ($150 \text{ a } 200 \text{ mg/m}^2$) 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^{2,3}

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, ativamente 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 progressão (SLP) definida por imagens de ressonância magnética ou piora neurológica. No estudo não comparativo, a SLP 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, ativamente controlado, a SLP 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 progressão 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 anaplásico⁴

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 progressão 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 eventos 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 ou manutenção da qualidade de vida.

Referências bibliográficas:

- 1 - Concomitant and Adjuvant Temozolomide (SCH 52365) and Radiotherapy for Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme: A Randomized Phase 3 Study Protocol No. P00458 - Section 11.4.1.1 Analysis of Efficacy/Survival, pages 73-79.
- 2 - I94-122. A Phase II study of temozolomide in the treatment of patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Kenilworth (NJ): Schering-Plough Research Institute; 1997 November.
- 3 - C/I94-091. A randomized, multicenter, open-label phase II study of temozolomide (SCH 52365) and reference agent (procarbazine) in the treatment of patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Kenilworth (NJ): Schering-Plough Research Institute; 1998 August.
- 4 - C/I94-123. A phase II study of temozolomide in the treatment of patients with anaplastic astrocytoma at first relapse. Kenilworth (NJ): Schering-Plough Research Institute; 1997 November.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

TEMODAL® pertence ao grupo farmacoterapêutico dos agentes antineoplásicos – Outros agentes alquilantes. A temozolomida é um triazeno, que é submetido a uma rápida conversão química em pH fisiológico à monometil-triaceno-imidazol-carboxamida ativa (MTIC). Considera-se que a citotoxicidade do MTIC seja decorrente principalmente da alquilação na posição O⁶ da guanina, ocorrendo também alquilação adicional na posição N⁷. Acredita-se que as lesões citotóxicas que se desenvolvem posteriormente impliquem uma reparação anômala 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 ao seu metabólito ativo 5-(3-metiltriazeno-1-il) imidazol-4-carboxamida (MTIC) em valores de pH neutro, com a hidrólise ocorrendo ainda mais rápido 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 C¹⁴, a média fecal de C¹⁴ 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 reproduzíveis. 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 m² 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 C¹⁴ 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 significante 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 H₂, 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 significante 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 Cmáx e AUC de temozolomida e MTIC quando comparado a TEMODAL® Cápsulas, após uma dose de 150 mg/m². Após 90 minutos de infusão intravenosa a média dos valores de Cmáx para temozolomida e MTIC foi 7,4 mcgg/mL e 320 ng/mL, respectivamente. A média dos valores de AUC para temozolomida e MTIC foi 25 mcgg.h/mL e 1.004 mcgg•h/mL, respectivamente.

Dados de segurança pré-clínica

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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por 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.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas e lactantes (ver “Uso durante a gravidez e lactação”).

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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: Pacientes tratados com TEMODAL® podem ter mielossupressão, incluindo pancitopenia prolongada, que pode resultar em anemia aplástica, que em alguns casos resultou em desfecho fatal. Em alguns casos, a exposição a medicamentos concomitantes associados com anemia aplásica, incluindo carbamazepina, fenitoína e sulfametazol/trimetoprima, complica a avaliação. 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 mg/m^2 no ciclo seguinte. A menor dose recomendada é de 100 mg/m^2 (ver “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

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.

Foi reportado muito raramente dano hepático, incluindo insuficiência hepática fatal , em pacientes tratados com temozolomida. Devem ser realizados testes de função hepática basal antes do início do tratamento. Em caso de anormalidade, os médicos deverão avaliar o benefício/risco antes do início do tratamento com temozolomida, incluindo o potencial para dano hepático fatal. Para pacientes em um ciclo de tratamento de 42 dias, testes de função hepática devem ser repetidos na metade do ciclo. Para todos os pacientes, testes de função hepática devem ser realizados após cada ciclo de tratamento. Os médicos deverão avaliar o benefício/risco de continuar o tratamento para pacientes com anormalidades significativas da função hepática. A toxicidade hepática pode ocorrer várias semanas ou mais após o último tratamento com temozolomida.

Além disto, foram reportados casos de hepatite devido a reativação do vírus da hepatite B, em alguns casos resultando em morte. Os pacientes devem ser investigados para a infecção por hepatite B antes do início do tratamento. Pacientes com evidências anteriores de infecção por hepatite B devem ser monitorados para sinais clínicos e laboratoriais de hepatite ou de reativação de hepatite B durante e por alguns meses após o tratamento com TEMODAL®. A terapia deverá ser descontinuada para pacientes com evidências de infecção ativa por hepatite B.

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:

Categoria D.

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

Em estudos pré-clínicos com ratas e coelhas que receberam 150 mg/m^2 , 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 contraceção efetiva por homens e mulheres que estejam utilizando TEMODAL®.

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.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em um estudo randomizado, aberto e duplamente cruzado, pacientes com câncer receberam TEMODAL® 150 mg/m²/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 Cmáx, um atraso no Tmáx 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 H2 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TEMODAL® Cápsulas:

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

TEMODAL® 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180mg e 250 mg: o prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

TEMODAL® Pó Liofilizado para Injeção:

Conservar sob refrigeração (entre 2 e 8°C). O produto reconstituído deve ser usado dentro de 14 horas, incluindo o tempo da infusão.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo de TEMODAL® Pó Liofilizado para Injeção, manter sob refrigeração por 14 horas.

TEMODAL® Cápsulas: 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.

TEMODAL® Pó Liofilizado para Injeção: após a reconstituição é uma solução transparente e essencialmente livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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/m² e a dose máxima pode chegar a 200 mg/m² 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/m² 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 ^(a)	Descontinuação da temozolomida
Contagem absoluta de neutrófilos	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Contagem de plaquetas	≥ 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 mg/m² 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 mg/m², 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 subsequentes. A dose permanece em 200 mg/m^2 por dia nos primeiros 5 dias de cada ciclo subsequente, 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 ^(a)	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 ^(b)

(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 na dose de 200 mg/m^2 , 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^2 uma vez ao dia, que é aumentada no segundo ciclo para 200 mg/m^2 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 ≥ 3 anos, TEMODAL[®] deve ser administrado na dose de 200 mg/m^2 , 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^2 , uma vez por dia, durante 5 dias, aumentando até 200 mg/m^2 , uma vez ao dia, nos 5 dias no ciclo seguinte, se não for observada toxicidade hematológica.

As cápsulas de TEMODAL[®] podem ser ingeridas independentemente da alimentação; entretanto, a administração uma hora antes da refeição pode auxiliar na redução de náuseas. Um antiemético pode ser administrado antes ou depois de TEMODAL[®] (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)

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 instruído a dose esquecida assim que se lembrar, durante o mesmo dia, não devendo tomar dose dupla em um mesmo dia.

TEMODAL® Cápsulas: Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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 vazia de infusão de 250 mL. TEMODAL® Pó Liofilizado para Injeção deve ser infundido por via intravenosa utilizando uma bomba, por um período de 90 minutos.

TEMODAL® Pó liofilizado para injeção deve ser administrado somente por infusão intravenosa. TEMODAL® Pó Liofilizado para Injeção pode ser administrado na mesma linha de infusão intravenosa com injeção de cloreto de sódio a 0,9%. TEMODAL® Pó Liofilizado para Injeção é incompatível com soluções de dextrose.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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.

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

	Comum: Incomum:	Candidíase oral, herpes simples, infecção, faringite, feridas infectadas 	Candidíase oral, infecção Herpes simples ou zóster, sintomas gripais
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático			
Comum: Incomum:	Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia Anemia, neutropenia febril	Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia Linfopenia, petequias	
Distúrbios endócrinos		Síndrome de Cushing	Síndrome de Cushing
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Muito comum: Comum: Incomum:	Anorexia Hiperglicemia, perda de peso Hipocalémia, aumento da fosfatase alcalina, aumento do peso	Anorexia Perda de peso Hiperglicemia, aumento do peso
Distúrbios psiquiátricos	Comum: Incomum:	Ansiedade, labilidade emocional, insônia Agitação, apatia, alterações comportamentais, depressão, alucinação	Ansiedade, depressão, labilidade emocional, insônia Alucinação, amnésia
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum: Comum:	Cefaleia Tontura, afasia, alteração no equilíbrio, dificuldade de concentração, confusão, perda da consciência, convulsão, dificuldade de memorização, neuropatia, parestesia, sonolência, distúrbios da fala, tremores	Cefaleia, convulsão 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

Incomum:	Ataxia, dificuldade de cognição, disfagia, distúrbios extrapiramidais, marcha anormal, hemiparesia, hiperestesia, hipoestesia, desordens neurológicas, neuropatia periférica, epilepsia	Ataxia, coordenação anormal, marcha anormal, hemiplegia, hiperestesia, distúrbio sensorial
Distúrbios oftálmicos		
Comum:	Visão turva	Visão turva, diplopia, defeito do campo visual
Incomum:	Dor ocular, hemiopia, distúrbio visual, redução na acuidade visual, defeito do campo visual	Dor ocular, olho seco, redução na acuidade visual
Distúrbios do ouvido e do labirinto		
Comum:	Dificuldade na audição	Dificuldade na audição, tinido
Incomum:	Otalgia, hiperacusia, tinido, otite média	Surdez, otalgia, vertigem
Distúrbios cardíacos		
Incomum:	Palpitação	
Alterações Vasculares		
Comum:	Edema, edema de membro inferior, hemorragia	Edema de membro inferior, hemorragia, trombose venosa profunda
Incomum:	Hipertensão, hemorragia cerebral	Edema, edema periférico, embolia pulmonar
Distúrbios pulmonares, torácicos e do mediastino		
Comum:	Tosse, dispnéia	Tosse, dispnéia
Incomum:	Pneumonia, infecção do trato respiratório superior, congestão nasal	Pneumonia, sinusite, infecção do trato respiratório superior, bronquite
Distúrbios gastrintestinais		
Muito comum:	Constipação, náusea, vômito	Constipação, náusea, vômito

	Comum: Incomum:	Dor abdominal, diarreia, dispepsia, disfagia, estomatite 	Diarreia, dispepsia, disfagia, boca seca, estomatite Distensão abdominal, incontinência fecal, transtorno gastrintestinal, gastroenterite, hemorróidas
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	Muito comum: Comum: Incomum:	Alopecia, exantema Dermatite, pele seca, eritema, prurido Reação de fotossensibilidade, pigmentação anormal, esfoliação da pele	Alopecia, exantema Pele seca, prurido Eritema, pigmentação anormal, aumento da transpiração
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum: Incomum:	Artralgia, fraqueza muscular Dor nas costas, dor musculoesquelética, mialgia, miopatia	Artralgia, dor musculoesquelética, mialgia, fraqueza muscular Dor nas costas, miopatia
Distúrbios renais e urinários	Comum: Incomum:	Micção frequente, incontinência urinária 	Incontinência urinária Disúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	Incomum:	Impotência	Amenorréia, dor mamária, menorragia, hemorragia vaginal, vaginite
Distúrbios gerais e no local da administração	Muito comum: Comum:	Fadiga Febre, dor, reação alérgica, lesão por radioterapia, edema de face, distúrbio do paladar	Fadiga 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
Investigação		
Comum:	Aumento de TGPs	Aumento de TGPs
Incomum:	Aumento de Gama-GT, aumento das enzimas hepáticas, aumento de TGOs	

(*) 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 demielossupressão cumulativa foi observada.

Outras reações adversas relatadas com frequência incluíram fadiga (22%), obstipação (17%) e cefaleia (14%). Também foram relatadas: anorexia (11%), diarréia (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 petequias.

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/mcgL), 12% versus 5%, e trombocitopenia (< 20.000 células/mcgL), 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 injetável ($n = 35$) 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 de hepatotoxicidade, incluindo elevações de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, colestase e hepatite foram relatados. Foi reportado muito raramente dano hepático, incluindo insuficiência hepática fatal (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Foram reportados, casos raros de infecções oportunistas incluindo pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP) e infecções primárias e reativadas por citomegalovírus (CMV). Também foram reportados casos de reativação de infecção pelo vírus da hepatite B, incluindo alguns casos com desfechos fatais (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Casos de pneumonite/pneumonite intersticial e fibrose pulmonar 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, e em alguns casos resultou em um desfecho fatal. Diabetes insípido também tem sido relatado.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses de 500, 750, 1.000 e 1.250 mg/m² (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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0194

Farm. Resp.: Cristina Matushima – CRF-SP nº 35.496

Registrado e importado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353 – São Paulo/SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Brasil

Central de Relacionamento
0800-0122232

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

Venda sob prescrição médica.

TEMODAL® Pó Liofilizado para Injeção: Uso restrito a hospitais.

TEMODAL_BU12_032015_VPS



Histórico de Alteração da Bula									
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/12/2013	1071305/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2013	1071305/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2013	Inclusão inicial de texto de bula (adequação a RDC 47)	VPS	CAP/IV
24/03/2014	216139/14-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	24/03/2014	216139/14-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	24/03/2014	Correção ortográfica no item Indicações	VPS	CAP/IV
29/10/2014	0969850/14-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/10/2014	0969850/14-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/10/2014	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	CAP/IV
19/02/2015	0152289/15-2	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	19/02/2015	0152289/15-2	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	19/02/2015	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	CAP/IV
NA	NA	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	9. REAÇÕES ADVERSAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	CAP/IV