

Name of Product: TEMOZOLOMIDA 5/20/100/140/250		AWS TYPE	Country	Language	Location
		PI	BRAZIL	ENBR	HALOL
Artwork Code	PANPI0229A	Void artwork Code No: PANPI0229		CD No.:	
Actual Size	350x430 mm	Reason: Change in Text as per country.		REMARKS:	
Specification / Type of paper		No. of Colors : 1			
50 GSM Magna Paper		Color codes: 100% K, Black		Artwork Prepared by : Sun Pharmaceutical Industries Limited Packaging Development Department [PDD] SPIL - Vadodara	
Folding: 350---2---87.5 mm 430---8zigzag---48 mm		Prepared by	Checked by		

APPROVAL HISTORY ATTACHED

temozolomida
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES
Cápsula gelatinosa dura de 20 mg, 100 mg, 140 mg ou 250 mg em frascos contendo 5 cápsulas.

VIADORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Temozolomida 20 mg:

Cada cápsula contém:
temozolomida20 mg
Excipientes q.s.p.1 cápsula
Excipientes: lactose, amidoglicolato de sódio, ácido tartárico, ácido estearico e água purificada.

Temozolomida 100 mg:

Cada cápsula contém:
temozolomida100 mg
Excipientes q.s.p.1 cápsula
Excipientes: lactose, amidoglicolato de sódio, ácido tartárico, ácido estearico e água purificada.

Temozolomida 140 mg:

Cada cápsula contém:
temozolomida140 mg
Excipientes q.s.p.1 cápsula
Excipientes: lactose, amidoglicolato de sódio, ácido tartárico, ácido estearico e água purificada.

Temozolomida 250 mg:

Cada cápsula contém:
temozolomida250 mg
Excipientes q.s.p.1 cápsula
Excipientes: lactose, amidoglicolato de sódio, ácido tartárico, ácido estearico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Temozolomida 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.

Temozolomida 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 sobrevivência, 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/m³) 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/m³) 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 nitrosoureia). 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 em 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:

- Concomitant and Adjuvant Temozolomide (SCH 52365) and Radiotherapy for Newly Diagnosed Glioblastome Multiforme: A Randomized Phase 3 Study Protocol No. P00458 - Section 11.4.1.1 Analysis of Efficacy/Survival, pages 73-79.
- 194-122. 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.
- C/194-091. 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.
- C/194-123. 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

Temozolomida 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 a monometil-triazeno-imidazol-carboxamida ativa (MTIC). Considera-se que a citotoxicidade do MTIC seja decorrente principalmente da alquilação na posição O’ da guanina, ocorrendo também alquilação adicional na posição N’. 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, temozolomida é absorvida 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 temozolomida 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 m² da área de superfície corpórea) do que pacientes adultos.

Foi demonstrado que temozolomida apresenta baixa ligação proteica (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 temozolomida 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 temozolomida. O metabolismo mediado pelo citocromo P450 (CYP450) avaliado pela medida dos níveis de TMA não contribuiu significativamente para a eliminação plasmática de temozolomida; assim, a eliminação de temozolomida não deve ser afetada em grau clinicamente significante pela interação com medicamentos, e a administração de temozolomida não deve alterar o metabolismo de outros fármacos.

A análise da população baseada em dados farmacocinéticos de temozolomida revelou que a depuração plasmática de temozolomida 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 temozolomida 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 temozolomida pó liofilizado para injeção administrado por 90 minutos é bioequivalente quanto à C_{máx} e AUC de temozolomida e MTIC quando comparado a temozolomida cápsulas, após uma dose de 150 mg/m². Após 90 minutos de infusão intravenosa a média dos valores de C_{máx} para temozolomida e MTIC foi 7,4 mcgq/mL e 320 ng/mL, respectivamente. A média dos valores de AUC para temozolomida e MTIC foi 25 mcgq.h/mL e 1.004 mcgq.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 temozolomida 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 temozolomida 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 temozolomida e, portanto, alguns procedimentos são adotados:

Pacientes com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado:

- é recomendada profilaxia antiemética antes da dose inicial de temozolomida 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 temozolomida podem ter mielossupressão, incluindo pancitopenia prolongada, que pode resultar em anemia aplásica, 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) ≥ 1,5 x 10⁹/L e plaquetas ≥ 100 x 10⁹/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 x 10⁹/L e contagem de plaquetas que exceda 100 x 10⁹/L. Se o valor da CAN cair para menos de 1,0 x 10⁹/L ou a contagem de plaquetas for < 50 x 10⁹/L durante qualquer ciclo, o nível posológico deverá ser reduzido em 50 mg/m³ no ciclo seguinte. A menor dose recomendada é de 100 mg/m³ (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 temozolomida.

Efeito da função hepática: Não foram observadas diferenças quando a curva de depuração de temozolomida 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 **temozolomida**. 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 temozolomida em crianças menores de 3 anos de idade.

Uso em pacientes idosos: Em estudos clínicos o uso de temozolomida 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/m³, demonstrou-se teratogenicidade e/ou toxicidade fetal. Não foram realizados estudos em mulheres grávidas. Temozolomida somente deve ser usado durante a gravidez caso o benefício justifique o risco potencial ao feto. É importante aconselhar as mulheres com potencial de gravidez que evitem engravidar enquanto estiverem recebendo temozolomida. Caso o medicamento seja administrado a mulheres grávidas, elas devem ser conscientizadas do risco potencial ao feto. Não se sabe se temozolomida é excretado no leite humano, razão pela qual se deve decidir sobre a descontinuação do aleitamento ou de temozolomida 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 utilizando temozolomida.

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 **temozolomida** 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 temozolomida 150 mg/m³/dia com e sem tratamento concomitante com ranitidina. Nenhuma alteração na farmacocinética de temozolomida ou MTIC foi observada devido à ranitidina e ao aumento no pH gástrico. A administração de temozolomida com alimentos resultou em um decréscimo estatisticamente significativo de 33% na C_{máx}, um atraso no T_{máx} e um pequeno, mas estatisticamente significativo, decréscimo de 9% na AUC (0-24). Como a atividade de temozolomida 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 temozolomida. A administração concomitante com ácido valpróico está associada a uma redução pequena, mas estatisticamente significativa, na depuração da temozolomida.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Temozolomida deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. 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.

As cápsulas de 20 mg, 100 mg, 140 mg e 250 mg possuem corpo branco e impressão da respectiva concentração em tinta preta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Pacientes adultos com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado

Temozolomida 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/m³ e a dose máxima pode chegar a 200 mg/m³ de superfície corporal.

Fase concomitante:

Para o tratamento de glioblastoma multiforme recém-diagnosticado, **temozolomida** deve ser administrado por via oral na dose de 75 mg/m³ 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 **temozolomida** poderá ser continuado durante os 42 dias até 49 dias, caso todas as seguintes condições sejam preenchidas: contagem absoluta de neutrófilos ≥ 1,5 x 10⁹/L; contagem de plaquetas ≥ 100 x 109/L; toxicidade não-hematológica pelos Critérios Comuns de Toxicidade [CTC] ≤ Grau 1 (exceto para alopecia, náusea e vômitos). Durante o tratamento, um hemograma completo deverá ser realizado semanalmente. O tratamento com **temozolomida** 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 temozolomida durante tratamento concomitante de temozolomida com radioterapia

Toxicidade	Interrupção da temozolomida ^a	Descontinuação da temozolomida
Contagem absoluta de neutrófilos	≥ 0,5 e < 1,5 x 10 ⁹ /L	< 0,5 x 10 ⁹ /L
Contagem de plaquetas	≥ 10 e < 100 x 10 ⁹ /L	< 10 x 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 ≥ 1,5 x 10⁹/L e contagem de plaquetas ≥ 100 x 10⁹/L; toxicidade não-hematológica pelos Critérios Comuns de Toxicidade (CTC) ≤ Grau 1 (exceto para alopecia, náusea e vômitos). CTC = Critério de Toxicidade Commu.

Fase adjuvante

Quatro semanas após completar a Fase temozolomida + radioterapia, **temozolomida** deve ser administrado por 6 ciclos adicionais em tratamento adjuvante. A dosagem no Ciclo 1 (adjuvante) é de 150 mg/m³ 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/m³, se toxicidade não-hematológica pelos Critérios Comuns de Toxicidade para o Ciclo 1 for Grau ≤ 2 (exceto para alopecia, náusea e vômito), contagem absoluta de neutrófilos (CAN) for ≥ 1,5 X 10⁹/L e contagem de plaquetas for ≥ 100 X 10⁹/L. Se a dose não for aumentada no Ciclo 2, o aumento poderá ser realizado nos ciclos subsequentes. A dose permanece em 200 mg/m³ 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 **temozolomida**). A dose de **temozolomida** poderá ser reduzida ou descontinuada conforme a **Tabela 3**.

Tabela 2: Níveis de dosagem de temozolomida para o tratamento adjuvante

Nível da dose	Dose (mg/m ³ /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

Front Side

Size: 350x430 mm

350 mm

Tabela 3: Redução ou descontinuação da dose de temozolomida durante o tratamento Adjuvante

Toxicidade	Redução de Temozolomida por 1 nível de dose ^(a)	Descontinuar Temozolomida
Contagem absoluta de neutrófilos	< 1 x 10 ⁹ / L	(b)
Contagem de plaquetas	< 50 x 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 temozolomida estão listados na Tabela 2.
(b) Temozolomida deverá ser descontinuado, se for necessária a redução da dose para < 100 mg/m² 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, temozolomida deve ser administrado na dose de 200 mg/m², 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/m² uma vez ao dia, que é aumentada no segundo ciclo para 200 mg/m² diariamente, contanto que a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) seja ≥ 1,5 x 10⁹/L e de plaquetas ≥ 100 x 10⁹/L no dia 1 do ciclo seguinte. A modificação de dose para Temozolomida 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, temozolomida deve ser administrado na dose de 200 mg/m², 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/m², uma vez por dia, durante 5 dias, aumentando até 200 mg/m², uma vez ao dia, nos 5 dias no ciclo seguinte, se não for observada toxicidade hematológica.

As cápsulas de temozolomida 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 temozolomida (ver "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

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

Condução em caso de esquecimento
O paciente deve ser instruído a tomar a dose esquecida assim que se lembrar, durante o mesmo dia, não devendo tomar dose dupla em um mesmo dia.

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.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Reações adversas da experiência em estudos clínicos em pacientes tratados com temozolomida

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: Temozolomida e radioterapia: Eventos que surgiram durante o tratamento nas fases concomitante e adjuvante de tratamento		
Muito comum (≥ 1/10); Comum (> 1/100, < 1/10); Incomum (> 1/1000, < 1/100)		
Sistema Corporal	Fase concomitante (Temozolomida + Radioterapia) n = 288 *	Fase adjuvante n = 224
Infeções 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, petéquias
Distúrbios endócrinos Incomum:	Síndrome de Cushing	Síndrome de Cushing
Distúrbios metabólicos e nutricionais 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
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: Incomum:	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, disfasia, hemiparesia, dificuldade de memorização, distúrbios neurológicos, neuropatia, neuropatia periférica, parestesia, sonolência, distúrbios da fala, tremores
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: Incomum:	Dificuldade na audição Otalgia, hiperacusia, tinito, otite média	Dificuldade na audição, tinito Surdez, otalgia, vertigem
Distúrbios cardíacos Incomum:	Palpitação	
Alterações Vasculares Comum: Incomum:	Edema, edema de membro inferior, hemorragia Hipertensão, hemorragia cerebral	Edema de membro inferior, hemorragia, trombose venosa profunda Edema, edema periférico, embolia pulmonar
Distúrbios pulmonares, torácicos e do mediastino Comum: Incomum:	Tosse, dispnéia Pneumonia, infecção do trato respiratório superior, congestão nasal	Tosse, dispnéia Pneumonia, sinusite, infecção do trato respiratório superior, bronquite
Distúrbios gastrointestinais Muito comum: Comum: Incomum:	Constipação, náusea, vômito Dor abdominal, diarreia, dispepsia, disfagia, estomatite	Constipação, náusea, vômito Diarreia, dispepsia, disfagia, boca seca, estomatite Distensão abdominal, incontinência fecal, transtorno gastrointestinal, gastroenterite, hemorroidas
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: Incomum:	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
Investigação Comum: Incomum:	Aumento de TGPs Aumento de Gama-GT, aumento das enzimas hepáticas, aumento de TGOs	Aumento de TGPs

(*) Um paciente que foi randomizado para receber apenas RT, recebeu Temozolomida + RT
Resultados Laboratoriais: Foi observada mielossupressão (neutropenia e trombocitopenia) que sabidamente são toxicidades limitantes da dose para a maioria dos agentes citotóxicos, incluindo temozolomida. 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 temozolomida.

Pacientes adultos com glioma maligno recorrente ou progressivo ou melanoma maligno:
Em estudos clínicos, os eventos indesejáveis que ocorreram com maior frequência foram distúrbios gastrointestinais, 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 cefaleia (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/mc/L), 12% versus 5%, e trombocitopenia (< 20.000 células/mc/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.

Pós-comercialização de temozolomida
Durante a comercialização de temozolomida, 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/pneumonia intersticial e fibrose pulmonar foram relatados muito raramente. Casos muito raros de síndrome mielodisplásica e malignidades secundárias, incluindo leucemia mieloide também foram observados. Pancitopenia prolongada, que pode resultar em anemia aplásica, 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, piroxia, 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 1.4682.0039
Farm. Resp.: Ricardo José Serrato Garcia – CRF-GO 71165.

Fabricado por:
Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.
Halol Baroda Highway, Halol - 389 350
Dist. Panchmahal, Gujarat State - INDIA.

Importado e distribuído por:
SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA
Rodovia GO 080 Km 02 - Jardim Pompeia - Goiânia - GO
CEP: 74690-170
CNPJ: 05.035.244/0001-23
SAC: 0800 7199702

VENDAS SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

"Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 27/04/2015"

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.



PANP0229A BRAZIL