

TEMODAL*

temozolomida

cápsulas

5 mg, 20 mg, 100 mg ou 250 mg

Apresentações/Composições de Temodal

TEMODAL* cápsulas 5 mg, 20 mg, 100 mg ou 250 mg é apresentado em frascos contendo 5 cápsulas.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO Cada cápsula de **TEMODAL*** 5 mg, 20 mg, 100 mg ou 250 mg contém respectivamente 5 mg, 20 mg, 100 mg ou 250 mg de temozolomida.

Excipientes: lactose anidra, glicolato sódico de amido, ácido tartárico, ácido esteárico e dióxido de silício coloidal.

Informação ao Paciente de Temodal

Este produto deve ser mantido em sua embalagem original, em temperaturas entre 2 e 30 C.

O prazo de validade deste produto é de 24 meses e encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilize o produto.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

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

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Informe o seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como distúrbios gastrintestinais, principalmente náuseas e vômitos.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

TEMODAL deve ser administrado em jejum ou pelo menos uma hora antes da refeição.

TEMODAL está contra-indicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade a seus componentes ou à dacarbazina e durante a gravidez. **Informe a seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.**

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

Informação Técnica de Temodal

Descrição

TEMODAL* 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 deva-se principalmente à alquilação na posição O da guanina, ocorrendo também alquilação adicional na posição N. Acredita-se que as lesões citotóxicas que se desenvolvem posteriormente impliquem em uma reparação anormal do adutor metílico.

Farmacologia clínica Os dados pré-clínicos sugerem que a temozolomida atravessa a barreira hematoencefálica e está presente no líquido cérebro-espinhal. Em pacientes adultos, **TEMODAL*** por via oral, é rapidamente absorvido, apresentando concentração máxima cerca de 20 minutos após a dose (tempo médio entre 30 e 90 minutos). A concentração plasmática aumenta de acordo com a dose. A depuração plasmática, o volume de distribuição e a meia-vida são independentes da dose. **TEMODAL*** demonstra baixa ligação protéica (10% a 20%) e, desse modo, não se espera que interaja com agentes altamente ligantes às proteínas plasmáticas. Após a administração oral da temozolomida marcada com C, a média fecal de C após 7 dias foi de 0,8%, indicando absorção completa. Após 24 horas da administração oral, aproximadamente 5% a 10% da dose é encontrada inalterada na urina e o restante, excretado como AIC (4-amino 5-imidazol-cloridrato de carboxamida) ou metabólitos polares não identificados.

A análise da população baseada na farmacocinética de **TEMODAL*** revelou que sua concentração plasmática não é dependente de idade, função renal ou hábito de fumar.

Pacientes pediátricos tiveram maior área sob a curva (AUC) do que pacientes adultos. Entretanto, a dose máxima tolerada foi de 1.000 mg/m por ciclo para ambos (crianças e adultos).

Indicações de Temodal

TEMODAL* está indicado no tratamento de pacientes com glioma maligno recidivante, como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico.

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

Contra-Indicações de Temodal

TEMODAL* está contra-indicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade a seus componentes ou a dacarbazina (DTIC). **TEMODAL*** está contra-indicado durante a gravidez (ver "Uso durante gravidez e lactação").

TEMODAL* é contra-indicado para pacientes com mielossupressão grave.

Precauções e Advertências de Temodal

Pacientes que apresentam vômitos graves (de grau 3 ou 4) podem necessitar de terapia antiemética antes de iniciar o tratamento com **TEMODAL***.

Parâmetros laboratoriais:

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 após os 21 dias e semanalmente até se obter uma CAN que tenha ultrapassado $1,5 \times 10^9/L$ e uma 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 no ciclo seguinte. Os níveis posológicos incluem 100 mg/m, 150 mg/m e 200 mg/m. A menor dose recomendada é de 100 mg/m.

Uso em pacientes com disfunção renal ou hepática:

A farmacocinética de temozolomida em pacientes com função hepática normal comparada com a de pacientes com disfunção hepática (leve a moderada) mostraram-se semelhantes. Não há relatos de estudos de tratamento de **TEMODAL*** em pacientes com disfunção hepática grave (Classe 3 em crianças) ou com disfunção renal. Baseado nas propriedades farmacocinéticas da temozolomida, é desnecessária a redução da dose em pacientes com disfunção hepática grave ou renal. Porém, atenção especial deve ser tomada nestes casos.

Uso pediátrico:

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

Há poucos estudos de Glioma em crianças acima de 3 anos de idade.

Melanoma: Não há experiência clínica em pacientes menores que 18 anos de idade.

Uso em Pacientes Idosos

Em pacientes idosos (maiores que 70 anos de idade), o uso de **TEMODAL** parece aumentar o risco do surgimento de neutropenia e trombocitopenia, se comparado este risco com o uso em pacientes jovens.

Uso durante gravidez e lactação:

Não foram realizados estudos em mulheres grávidas. Em estudos pré-clínicos com ratas e coelhas que receberam 150 mg/m, demonstrou-se teratogenicidade e/ou toxicidade fetal.

Portanto, TEMODAL* não deve ser normalmente administrado em mulheres grávidas.

Caso o medicamento seja administrado em mulheres grávidas, estas devem ser conscientizadas do risco potencial ao feto. É importante aconselhar às mulheres com potencial de gravidez que evitem engravidar enquanto estiverem recebendo **TEMODAL*** e durante os seis meses seguintes à suspensão do tratamento. Não se sabe se **TEMODAL*** é excretado no leite humano, razão pela qual **TEMODAL*** não deve ser administrado em mães que estejam amamentando.

Os homens em tratamento com **TEMODAL*** devem sempre utilizar método contraceptivo eficaz.

Uso em homens:

Homens sob tratamento com **TEMODAL***, devem ser alertados sobre os riscos em caso de gravidez de sua parceira. Devem sempre utilizar método contraceptivo eficaz, pois temozolomida pode causar efeitos genotóxicos. Portanto, homens sob tratamento com **TEMODAL*** devem ser conscientizados a não fecundarem durante e até 6 meses após a

interrupção do tratamento, assim como obter maiores informações a respeito da criopreservação de espermatozoides antes do início do tratamento devido à possibilidade de ocorrer infertilidade irreversível devido ao tratamento a base de temozolomida.

Interações Medicamentosas de Temodal

A administração de **TEMODAL*** com ranitidina ou junto com as refeições não causa alterações clinicamente significativas no grau de absorção da temozolomida. A administração concomitante de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetron, antagonistas de receptores H_2 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 com outros agentes mielossupressores pode aumentar a probabilidade de ocorrência de mielossupressão.

Reações Adversas de Temodal

Em estudos clínicos, os efeitos indesejáveis que ocorreram com maior frequência foram distúrbios gastrointestinais, principalmente náuseas (43%) e vômitos (36%). Esses efeitos 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%.

Outras reações adversas relatadas com frequência incluíram fadiga (22%), constipação (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, foram relatados: dor abdominal, dor, tontura, perda de peso, dispnéia, alopecia, rigidez, prurido, mal-estar, dispepsia, alteração do paladar, parestesia e petéquias.

Resultados Laboratoriais:

Trombocitopenia e neutropenia de graus 3 ou 4 ocorreram em 19% e 17% dos pacientes tratados por glioma, respectivamente e em 20% e 22% dos pacientes tratados por melanoma metastático, respectivamente. Este fato causa hospitalização e/ou descontinuação de **TEMODAL** em 8% e 4% dos pacientes com glioma, respectivamente e em 3% e 1,3% dos pacientes com melanoma, respectivamente. A mielossupressão foi previsível (normalmente dentro dos primeiros ciclos, com a concentração no nadir entre o 21º e 28º dia de tratamento), e a recuperação foi rápida, normalmente dentro de 1-2 semanas. Nenhuma evidência de mielossupressão acumulativa foi observada.

Posologia de Temodal

Pacientes adultos: Em pacientes não tratados anteriormente com quimioterapia, **TEMODAL*** é administrado por via oral em 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, para proporcionar contagem absoluta de neutrófilos (CAN) maior ou igual a $1,5 \times 10^9/L$ e a de plaquetas for maior ou igual a $100 \times 10^9/L$ no dia 1 do ciclo seguinte.

Pacientes pediátricos:

Em pacientes de 3 anos de idade ou maiores, **TEMODAL*** é administrado por via oral na dose de 200 mg/m 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** uma vez por dia durante 5 dias, aumentando até 200 mg/m uma vez ao dia no ciclo seguinte, se não for observada toxicidade hematológica.

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

TEMODAL* deve ser administrado em jejum ou pelo menos uma hora antes da refeição.

O tratamento antiemético pode ser administrado antes ou depois da administração de **TEMODAL***. Caso venha a ocorrer vômitos após a administração, uma segunda dose deve ser administrada neste dia.

As cápsulas de **TEMODAL*** não devem ser abertas nem mastigadas, devendo ser deglutidas inteiras com um copo de água. Se a cápsula for danificada, evite o contato do pó com a pele ou membranas mucosas.

Superdosagem de Temodal

Se o paciente tiver tomado até 1.000 mg/m na forma de uma dose única, deve-se observar apenas os efeitos previstos de neutropenia e trombocitopenia. Em caso de superdose, recomenda-se a avaliação hematológica e a instituição de medidas gerais de suporte de acordo com a necessidade.

Pacientes Idosos de Temodal

Vide item "Precauções e advertências".

ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.