

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MOZOLA****CÁPSULAS 20 mg****COMPOSICIÓN:****Temozolomida 20 mg**

Cada cápsula contiene:

Temozolomida 20 mg

Excipientes: Lactosa Anhidra, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal, Ácido Tartárico, Ácido Esteárico, Óxido de Hierro Amarillo, Dióxido de Titanio, Gelatina, Goma laca, Propilenglicol, Colorante FD&C N°6, (Amarillo crepúsculo), Colorante FD&C Azul N°1 (Azul brillante), Colorante FD&C Rojo N°40, c.s.

**Temozolomida 100 mg**

Cada cápsula contiene:

Temozolomida 100 mg

Excipientes: Lactosa Anhidra, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal, Ácido Tartárico, Ácido Esteárico, Colorante FD&C Rojo N°3 (Rojo Azorrubina), Colorante FD&C Amarillo N°5 (Tartrazina), Óxido de Hierro Rojo, Óxido de Hierro Amarillo, Dióxido de Titanio, Gelatina, Goma laca, Propilenglicol, Colorante FD&C Rojo N°40, Colorante FD&C Azul N°1 (Azul brillante), Colorante FD&C Amarillo N°6 (Amarillo crepúsculo), c.s.

**Temozolomida 140 mg**

Cada cápsula contiene:

Temozolomida 140 mg

Excipientes: Lactosa Anhidra, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal, Ácido Tartárico, Ácido Esteárico, Colorante FD&C Azul N°1 (Azul Brillante), Colorante FD&C Rojo N°40 (Allura 129), Colorante FD&C Rojo N°3 (Azorrubina), Gelatina, Goma Laca, Propilenglicol, Colorante FD&C Amarillo N°6 (Amarillo crepúsculo), c.s.

**Temozolomida 180 mg**

Cada cápsula contiene:

Temozolomida 180 mg

Excipientes: Lactosa Anhidra, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal, Ácido Tartárico, Ácido Esteárico, Óxido de Hierro Rojo, Óxido de Hierro Amarillo, Dióxido de Titanio, Gelatina, Goma Laca, Propilenglicol, Colorante FD&C Rojo N°40 (Allura 129), Colorante FD&C Azul N°1 (Azul brillante), Colorante FD&C Amarillo N°6 (Amarillo crepúsculo), c.s.

**Temozolomida 250 mg**

Cada cápsula contiene:

Temozolomida 250 mg

Excipientes: (Lactosa Anhidra, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal, Ácido Tartárico, Ácido Esteárico, Dióxido de Titanio, Gelatina, Colorante FD&C Rojo N°40, Colorante FD&C Azul N°1 (Azul brillante), Colorante FD&C Amarillo N°6 (Amarillo crepúsculo), c.s.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

Administración: Vía oral.

**Uso Adulto y Pediátrico en niños mayores de 3 años.****CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA:**

Citostático

Agentes Alquilantes

Código ATC: L01AX03

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

Temozolomida pertenece al grupo farmacoterapéutico de los agentes antineoplásicos – Otros agentes alquilantes.

Temozolomida es un triazeno, que es sometido a una rápida conversión química a pH fisiológico a monometil-triazeno-imidazol-carboxamida activa (MTIC).

Se considera que la citotoxicidad del MTIC se debe principalmente a la alquilación en la posición O<sup>6</sup> de la guanina, produciéndose también alquilación adicional en la posición N<sup>7</sup>. Se cree que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente implican una reparación anómala del aductor metílico.

**FARMACOCINÉTICA:**

La molécula de Temozolomida es estable en pH ácido (< 5) y, por lo tanto, puede ser administrada por vía oral. Temozolomida es rápidamente hidrolizada a su metabolito activo 5-(3-metiltriazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC) en valores de pH neutro, con hidrólisis más rápida en pH alcalino.

**Absorción:** Después de la administración oral en pacientes adultos, Temozolomida es absorbida rápida y completamente, con picos de concentración alcanzados alrededor de 20 minutos después de administrar la dosis (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 hora). En un estudio con Temozolomida marcada con C<sup>14</sup>, el promedio fecal de C<sup>14</sup> después de 7 días fue de 0,8%, lo cual indica absorción completa.

**Distribución:** La concentración plasmática de Temozolomida aumenta según la dosis. El volumen de distribución aparente promedio en pacientes adultos y pediátricos después de una dosis única de Temozolomida varía entre 0,35 – 0,63 L/kg y 0,35 – 0,41 L/kg, respectivamente. La depuración plasmática, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis, con coeficientes de variación muy bajos, siendo previsibles y reproducibles. Temozolomida es rápidamente eliminada y no se acumula en el plasma después de múltiples dosis diarias. Los

pacientes pediátricos presentaron una mayor área bajo la curva (AUC) para una dosis comparable (por m<sup>2</sup> del área de superficie corporal) de pacientes adultos.

Se ha demostrado que Temozolomida presenta baja unión proteica (12% a 16%) y, por lo tanto, no se espera que interaccione con agentes con alta afinidad a proteínas plasmáticas.

**Metabolismo y Eliminación:** Las principales vías de eliminación de Temozolomida del plasma son las hidrólisis no-enzimáticas a MTIC y la excreción renal de la droga base. Después de la administración oral, aproximadamente el 5% de la dosis es recuperada inalterada en la orina en 24 horas y el resto del C<sup>14</sup> recuperado es excretado como 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), ácido carboxílico de Temozolomida (TMA) o metabolitos polares no-identificados.

El ácido carboxílico de Temozolomida (TMA) fue el único metabolito de importancia y su excreción renal corresponde a menos del 3% de la dosis de Temozolomida. El metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450) evaluado por la medida de los niveles de TMA no contribuye significativamente para la eliminación plasmática de Temozolomida; de esta manera, la eliminación de Temozolomida no debería ser afectada en un grado clínicamente significativo por la interacción con medicamentos, y la administración de Temozolomida no deberá alterar el metabolismo de otros fármacos.

El análisis de la población basado en datos farmacocinéticos de Temozolomida reveló que la depuración plasmática de Temozolomida es independiente de la edad, función renal y hepática, consumo de tabaco o uso de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetron, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, o fenobarbital. La depuración de Temozolomida estuvo significativamente relacionada al tamaño del cuerpo, más precisamente a la superficie corporal.

Las mujeres representaron una importancia estadística, pero la depuración menor no fue clínicamente significativa en comparación a la de los hombres.

#### **INDICACIONES:**

Temozolomida está indicada para el tratamiento de pacientes con:

- Glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado, administrado concomitantemente con la radioterapia y posteriormente como terapia de mantención.
- Glioma maligno recurrente, por ejemplo, glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico.
- Temozolomida también está indicada para el tratamiento de primera línea de pacientes con melanoma maligno metastático en etapa avanzada.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Este medicamento está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a sus componentes, así como a pacientes con historia de hipersensibilidad a dacarbazina (DTIC), debido a que ambos fármacos son metabolizados en MTIC.

Este medicamento está contraindicado en mujeres embarazadas y lactantes (ver “Uso durante el embarazo y la lactancia”).

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica.

La paciente debe informar inmediatamente a su médico en caso de sospecha de embarazo.

#### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

##### **Advertencias**

En un estudio piloto, los pacientes con un tratamiento prolongado de 42 días con Temozolomida administrada concomitante a radioterapia, presentaron un riesgo particular de desarrollo de neumonía por *Pneumocystis carinii*. Por lo tanto, es necesario la profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis carinii* en todos los pacientes que reciben tratamiento prolongado de 42 días de Temozolomida concomitantemente con radioterapia (por un período máximo de 49 días).

Cuando Temozolomida es administrada bajo un régimen de dosis más prolongado, existe una gran posibilidad de desarrollo de neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Adicionalmente, todos los pacientes que reciben Temozolomida (particularmente aquellos que reciben esteroides) deberán ser cuidadosamente monitorizados por la posibilidad de desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii*.

**Terapia antiemética:** Las náuseas y los vómitos están comúnmente asociados con Temozolomida y, por lo tanto, algunos procedimientos deberán ser adoptados:

##### **Pacientes con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado:**

- Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de Temozolomida en la fase concomitante;
- La profilaxis antiemética es ampliamente recomendada durante la fase adyuvante o de mantención.

Pacientes con glioma recurrente o progresivo: Los pacientes que presentan vómitos graves (Grado 3 o 4) pueden necesitar de terapia antiemética antes de iniciar los ciclos de tratamiento.

**Parámetros de laboratorio para la modificación de la dosis en los casos de glioma maligno progresivo o recurrente, o melanoma maligno:** Los pacientes tratados con Temozolomida pueden experimentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede resultar en anemia aplásica, que en algunos casos resultan en desenlace fatal. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados con anemia aplásica, incluyendo carbamazepina, fenitoína y sulfametazol/trimetoprima, complica la evaluación. Antes de la administración, se deberán satisfacer los siguientes parámetros de laboratorio: Recuento absoluto de neutrófilos (CAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ . Se deberá realizar un hemograma completo en el día 22 (21 días después de la administración de la primera dosis) o dentro de 48 horas de este día y semanalmente, hasta obtener una CAN que haya sobrepasado  $1,5 \times 10^9/L$  y un Recuento de plaquetas que exceda de  $100 \times 10^9/L$ .

Si el valor de la CAN se reduce en menos de  $1,0 \times 10^9/L$  o el Recuento de plaquetas fuese  $< 50 \times 10^9/L$  durante cualquier ciclo, el nivel posológico deberá ser reducido en  $50 \text{ mg/m}^2$  en el siguiente ciclo. La menor dosis recomendada es de  $100 \text{ mg/m}^2$  (ver "POSOLÓGIA Y MODO DE USO").

**Efecto de la función renal:** La función renal determinada por la estimación de creatinina depurada no afecta la depuración de Temozolomida.

**Efecto de la función hepática:** No se observaron diferencias al comparar la curva de depuración de Temozolomida con los parámetros individuales de función hepática. Esto incluye albumina sérica y proteína total, así como indicadores de enfermedades hepatocelulares como fosfatasa alcalina, ALAT, AST y bilirrubina. La farmacocinética de Temozolomida en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada (clasificación 1 y 2 de Child-Pugh) fue similar a la observada en pacientes sin enfermedad hepática. La farmacocinética no fue bien definida en pacientes con insuficiencia hepática grave. En base en la farmacocinética de Temozolomida, no es necesario realizar reducciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Se ha reportado de forma muy rara, daño hepático (incluyendo insuficiencia hepática fatal), en pacientes tratados con Temozolomida. Se deberán realizar pruebas de función hepática basal antes del inicio del tratamiento. En caso de anormalidad, los médicos deberán evaluar el beneficio/riesgo antes del inicio del tratamiento con Temozolomida, incluyendo el potencial de daño hepático fatal. Para pacientes con un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas de función hepática deberán ser repetidas en la mitad del ciclo. Para todos los pacientes, las pruebas de función hepática deberán ser realizadas después de cada ciclo de tratamiento. Los médicos deberán evaluar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento en pacientes con anormalidades significativas de la función hepática. La toxicidad hepática puede ocurrir varias semanas o más después del último tratamiento con Temozolomida.

Además de esto, se han reportado casos de hepatitis debido a la reactivación del virus de la hepatitis B, en algunos casos resultando en muerte. Los pacientes deberán ser examinados respecto a la infección por hepatitis B antes del inicio del tratamiento. Pacientes con evidencias anteriores de infección por hepatitis B deberán ser monitorizados en búsqueda de señales clínicas y de laboratorio de hepatitis o de reactivación de hepatitis B durante y por algunos meses después del tratamiento con Temozolomida. La terapia deberá ser discontinuada en pacientes con evidencias de infección activa por hepatitis B.

**Uso pediátrico:** No se dispone de experiencia clínica con el uso de Temozolomida en niños menores de 3 años.

**Uso en pacientes ancianos:** En estudios clínicos el uso de Temozolomida en pacientes ancianos (mayores de 70 años) parece aumentar el riesgo de neutropenia y trombocitopenia, en comparación con el uso en pacientes jóvenes.

#### **Uso durante el embarazo y lactancia:**

##### **Categoría D.**

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas ni en período de lactancia sin orientación médica.

Informe inmediatamente a su médico en caso de sospecha de embarazo.

En estudios preclínicos con ratas y conejas que recibieron 150 mg/m<sup>2</sup>, se observó teratogenicidad y/o toxicidad fetal. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas.

Solamente deberá usarse Temozolomida durante el embarazo en caso que el beneficio justifique el riesgo potencial para el feto.

Es importante aconsejar a las mujeres con potencial de embarazo que eviten quedar embarazadas mientras reciban Temozolomida. En caso que el medicamento sea administrado a mujeres embarazadas, deberán ser concientizadas del riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si Temozolomida es excretada en la leche humana, razón por la cual se deberá decidir sobre discontinuar la lactancia o la Temozolomida en madres que estén dando de lactar.

Los efectos sobre los testículos en ratas y perros sugieren una fuerte posibilidad de efectos adicionales en el sistema reproductivo, incluyendo infertilidad en los descendientes, produciendo daños genéticos en las células germinativas (existe la posibilidad de una mutación en las células germinativas que puede ser transmitida a la prole). Considerando que estudios de múltiples ciclos indicaron toxicidad testicular, se deberán utilizar anticonceptivos efectivos por hombres y mujeres que reciban Temozolomida.

Considerando que Temozolomida es convertida rápidamente en MTIC, su potencial tumorigeno no es inesperado. Esto es consistente con lo observado con otros agentes alquilantes, incluyendo aquellos que producen MTIC. El potencial carcinogénico general de Temozolomida en ratas parece ser específico según la especie y no significativamente diferente al ser comparado con otros fármacos citotóxicos.

La cápsula de Temozolomida no deberá ser abierta o masticada, debiendo ser administrada entera junto con agua. Si la cápsula estuviese dañada, el paciente deberá ser orientado para evitar el contacto de su contenido con la piel o con las mucosas. En caso de contacto con el polvo, lavarse las manos.

**Habilidad para conducir y operar máquinas:** Durante el tratamiento, el paciente no debe conducir vehículos u operar máquinas, ya que su habilidad y atención pueden estar perjudicadas.

#### **INTERACCIONES:**

En un estudio aleatorizado, abierto y doblemente cruzado, pacientes con cáncer recibieron Temozolomida 150 mg/m<sup>2</sup>/día con o sin tratamiento concomitante con ranitidina. No se observó modificación en la farmacocinética de Temozolomida o MTIC debido a la ranitidina y al aumento en el pH gástrico. La administración de Temozolomida con alimentos causó una reducción estadísticamente significativa de 33% en la C<sub>máx</sub>, un retraso en el T<sub>máx</sub> y una pequeña, pero estadísticamente significativa reducción de 9% en el AUC (0-24). Como la actividad de Temozolomida está más relacionada con el AUC que con los picos de concentración, el efecto del alimento no tiene relevancia clínica. La administración concomitante de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetron, antagonistas de receptores H<sub>2</sub> o fenobarbital no altera la depuración de Temozolomida. La administración concomitante con ácido valproico está asociada a una reducción pequeña, pero estadísticamente significativa, en la depuración de Temozolomida.

El uso de Temozolomida en asociación a otros agentes mielosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Reacciones adversas de la experiencia en estudios clínicos en pacientes tratados con Temozolomida cápsulas.

**Pacientes con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado:**

La **Tabla 1** presenta los eventos adversos que aparecieron durante el tratamiento (causalidad no determinada durante los ensayos clínicos) en pacientes con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado durante las fases de tratamiento concomitante y adyuvante.

<b>Tabla 1: Temozolomida y radioterapia:</b>		
<b>Eventos que aparecieron durante el tratamiento en las fases concomitante y adyuvante de tratamiento</b>		
Muy comunes ( $\geq 1/10$ ); Comunes ( $> 1/100, < 1/10$ ); No comunes ( $> 1/1000, < 1/100$ )		
<b>Sistema Corporal</b>	<b>Fase concomitante (Temozolomida + Radioterapia) n = 288*</b>	<b>Fase adyuvante n = 224</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Comunes:	Candidiasis oral, herpes simples, infección, faringitis, heridas infectadas	Candidiasis oral, infección
No comunes:		Herpes simples o zóster, síntomas gripales
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>		
Comunes:	Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia	Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia
No comunes:	Anemia, neutropenia febril	Linfopenia, petequia
<b>Trastornos endocrinos</b>		
No comunes:	Síndrome de Cushing	Síndrome de Cushing
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Muy comunes:	Anorexia	Anorexia
Comunes:	Hiperglicemia, pérdida de peso	Pérdida de peso
No comunes:	Hipocalemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	Hiperglicemia, aumento de peso
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Comunes:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio

No comunes:	Agitación, apatía, alteración del comportamiento, depresión, alucinaciones	Alucinación, amnesia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Muy comunes:	Cefalea	Cefalea, convulsión
Comunes:	Mareos, afasia, alteración en el equilibrio, dificultad para la concentración, confusión, pérdida de conciencia, convulsiones, problemas de memoria, neuropatía, parestesia, somnolencia, trastornos del habla, temblores	Mareos, afasia, alteración en el equilibrio, dificultad para la concentración, confusión, disfagia, hemiparesia, deterioro de la memoria, trastornos neurológicos, neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, trastornos del habla, temblores
No comunes:	Ataxia, deterioro cognitivo, disfagia, trastornos extrapiramidales, marcha anormal, hemiparesia, hiperestesia, hipoestesia, trastornos neurológicos, neuropatía periférica, epilepsia	Ataxia, coordinación anormal, marcha anormal, hemiplejía, hiperestesia, trastornos sensoriales
<b>Trastornos oftálmicos</b>		
Comunes:	Visión borrosa	Visión borrosa, diplopía, defecto del campo visual
No comunes:	Dolor ocular, hemiopía, alteración de la visión, reducción de la agudeza visual, defecto del campo visual	Dolor ocular, ojo seco, reducción en la agudeza visual
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		
Comunes:	Dificultad en la audición	Dificultad en la audición, tinnitus
No comunes:	Otalgia, hiperacusia, tinnitus, otitis media	Sordera, otalgia, vértigo
<b>Trastornos cardíacos</b>		
No comunes:	Palpitación	
<b>Modificaciones Vasculares</b>		



Comunes:	Edema, edema de miembro inferior, hemorragia	Edema de miembro inferior, hemorragia, trombosis venosa profunda
No comunes:	Hipertensión, hemorragia cerebral	Edema, edema periférico, embolia pulmonar
<b>Trastornos pulmonares, torácicos y del mediastino</b>		
Comunes:	Tos, disnea	Tos, disnea
No comunes:	Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal	Neumonía, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Muy comunes:	Constipación, náuseas, vómitos	Constipación, náusea, vómito
Comunes:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, disfagia, estomatitis	Diarrea, dispepsia, disfagia, boca seca, estomatitis
No comunes:		Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, gastroenteritis, hemorroides
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>		
Muy comunes:	Alopecia, exantema	Alopecia, exantema
Comunes:	Dermatitis, piel seca, eritema, prurito	Piel seca, prurito
No comunes:	Reacción de fotosensibilidad, pigmentación anormal, exfoliación de la piel	Eritema, pigmentación anormal, aumento de la transpiración
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Comunes:	Artralgia, debilidad muscular	Artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, flaqueza muscular
No comunes:	Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, miopatía	Dolor de espalda, miopatía
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Comunes:	Micción frecuente, incontinencia urinaria	Incontinencia urinaria
No comunes:		Disuria
<b>Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas</b>		

No comunes:	Impotencia	Amenorrea, dolor mamario, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis
<b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b>		
Muy comunes:	Fatiga	Fatiga
Comunes:	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radioterapia, edema facial, alteración del gusto	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radioterapia, alteración del gusto
No comunes:	Eritema, rubor, agravamiento de la astenia, escalofríos, alteración del color de la lengua, parosmia, sed	Agravamiento de la astenia, dolor, escalofríos, alteración dentaria, edema facial, alteración del gusto
<b>Investigación</b>		
Comunes:	Aumento de TGP	Aumento de TGP
No comunes:	Aumento de Gama-GT, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de TGO	

(\*) Un paciente aleatorizado para recibir sólo RT, recibió Temozolomida + RT

**Resultados de laboratorio:** Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia) que son toxicidades limitantes de la dosis para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluyendo Temozolomida. Cuando las anormalidades de laboratorio y los eventos adversos encontrados en las fases de tratamiento concomitante y adyuvante fueron constantes, se observaron anormalidades en neutrófilos Grado 3 y Grado 4 (incluyendo eventos neutropénicos) en el 8% de los pacientes. Se observaron anormalidades en plaquetas de Grado 3 y Grado 4 (incluyendo eventos trombocitopénicos) en el 14% de los pacientes que recibieron Temozolomida.

**Pacientes adultos con glioma maligno recurrente o progresivo o melanoma maligno:**

En estudios clínicos, los eventos no deseados que se produjeron con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, principalmente náuseas (43%) y vómitos (36%). En general, se consideraron de Grado 1 a 2 (leve a moderado) y tuvieron resolución espontánea o fueron fácilmente controlados con antieméticos de uso común. La incidencia de náuseas y vómitos graves fue de 4%. El evento adverso limitante de dosis fue mielosupresión grave (predominantemente trombocitopenia) y ocurrió en el 9% de los pacientes totales. Se reportó anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia y pancitopenia. La mielosupresión fue generalmente previsible y ocurrió con mayor frecuencia en los primeros ciclos, con nivel más bajo de plaquetas y neutrófilos al final del ciclo (generalmente entre los días 21 a 28) y recuperación rápida (generalmente dentro de 1-2 semanas). No se observó evidencia de mielosupresión acumulativa.

Otras reacciones adversas relatadas con frecuencia incluyeron fatiga (22%), estreñimiento (17%) y cefalea (14%).

También se observó: anorexia (11%), diarrea (8%), erupción cutánea, fiebre, astenia y somnolencia (6% cada uno). Menos frecuentes (2% a 5%) y en orden decreciente de frecuencia: dolor abdominal, dolor, mareos, pérdida de peso, disnea, alopecia, rigidez, prurito, malestar, dispepsia, modificación del paladar, parestesia y petequia. En un análisis farmacocinético de un estudio clínico, la población estudiada contaba con 101 mujeres y 169 hombres para el nivel más bajo de Recuento de neutrófilos y 110 mujeres y 174 hombres para el nivel más bajo de Recuento de plaquetas. En el primer ciclo de terapia, se observaron índices más elevados de neutropenia Grado 4 (CAN < 500 células/mcgl), 12% versus 5%, y trombocitopenia (< 20000 células/mcgl), 9% versus 3%, en mujeres vs hombres, respectivamente. En datos que involucraron 400 individuos con glioma recurrente, la neutropenia Grado 4 se produjo en el 8% de las mujeres vs el 4% de los hombres y la trombocitopenia Grado 4 en el 8% de las mujeres vs el 3% de los hombres en el primer ciclo de terapia.

En un estudio que involucró 288 individuos con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado, la neutropenia Grado 4 se produjo en el 3% de las mujeres vs el 0% de los hombres y la trombocitopenia Grado 4 en el 1% de las mujeres vs el 0% de los hombres en el primer ciclo de la terapia.

#### **Post-comercialización de Temozolomida**

Durante la comercialización de Temozolomida, se reportaron muy raramente casos de eritema multiforme, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia. Se reportaron casos de hepatotoxicidad, incluyendo elevaciones de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, colestasis y hepatitis. De manera muy rara, se reportó daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática fatal (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Se han reportado casos raros de infecciones oportunistas incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) e infecciones primarias y reactivadas por citomegalovirus (CMV). También se reportaron casos de reactivación de infección por el virus de la hepatitis B, incluyendo algunos casos con desenlaces fatales (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”). Se han reportado casos de neumonía/neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar de manera muy rara. También se observaron casos muy raros de síndrome mielodisplásico y malignidades secundarias, incluyendo leucemia mieloide. Se ha reportado pancitopenia prolongada, que puede resultar en anemia aplásica, y en algunos casos, puede resultar en desenlace fatal. También se ha reportado diabetes insípida.

#### **POSOLOGIA:**

Temozolomida deberá ser prescrita por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

#### **Pacientes adultos con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado**

Temozolomida es administrado en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguida por hasta 6 ciclos de Temozolomida en monoterapia. La dosis mínima diaria es de 75 mg/m<sup>2</sup> y la dosis máxima puede llegar a 200 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

### Fase concomitante:

Para el tratamiento de glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado, Temozolomida deberá ser administrada por vía oral en la dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> al día por 6 semanas (42 días), concomitantemente a la radioterapia (60 Gy administrados en 30 fracciones) seguida de administración adyuvante de Temozolomida por 6 ciclos. No es recomendable reducir la dosis; sin embargo, se puede interrumpir la administración tomando como base la tolerabilidad del paciente. El tratamiento concomitante con Temozolomida podrá ser continuado durante los 42 días y hasta por 49 días, en caso que se cumplan todas las condiciones siguientes: Recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ; Recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ ; toxicidad no hematológica por los Criterios Comunes de Toxicidad [CTC]  $\leq$  Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos). Durante el tratamiento, un hemograma completo deberá ser realizado semanalmente. El tratamiento con Temozolomida deberá ser interrumpido o discontinuado durante la Fase Concomitante según los criterios de toxicidad hematológicos y no hematológicos descritos en la Tabla 2.

**Tabla 2: Interrupción o discontinuación de la administración de Temozolomida durante el tratamiento concomitante de Temozolomida con radioterapia**

Toxicidad	Interrupción de Temozolomida <sup>(a)</sup>	Discontinuación de Temozolomida
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9 /L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Recuento de plaquetas	$\geq 10$ y $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
Toxicidad no-hematológica CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 2 CTC	Grado 3 y 4 CTC

(a) El tratamiento concomitante con Temozolomida podrá ser continuado siempre que cumplan todas las siguientes condiciones: Recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y Recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ , toxicidad no hematológica por los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC)  $\leq$  Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

CTC = Criterio de Toxicidad Común

### Fase adyuvante o de mantención

Cuatro semanas después de completar la Fase Temozolomida + radioterapia, Temozolomida deberá ser administrada por 6 ciclos adicionales en tratamiento adyuvante. La dosis en el Ciclo 1 (adyuvante) es de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días, seguidos por 23 días sin tratamiento. Al inicio del Ciclo 2, la dosis deberá ser aumentada a 200 mg/m<sup>2</sup>, si la toxicidad no hematológica por los Criterios Comunes de Toxicidad para el Ciclo 1 fuese de Grado  $\leq 2$  (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el Recuento absoluto de neutrófilos (CAN) fuese  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y el Recuento de plaquetas fuese  $\geq 100 \times 10^9/L$ . Si la dosis no fuese aumentada en el Ciclo 2, el aumento podrá ser realizado en los ciclos subsecuentes. La dosis deberá mantenerse en 200 mg/m<sup>2</sup> por día en los primeros 5 días de cada ciclo subsecuente, excepto si se produce toxicidad. Reducir la dosis durante la fase adyuvante podrá ser adoptada conforme a las Tablas 3 y 4. Durante el tratamiento, un hemograma completo deberá ser realizado en el día 22 (21 días después de la primera dosis de Temozolomida). La dosis de Temozolomida podrá ser reducida o discontinuada según la Tabla 3.

**Tabla 3: Niveles de dosaje de Temozolomida para el tratamiento adyuvante**

Nivel de dosis	Dosis (mg/m <sup>2</sup> /día)	Comentario
-1	100	Reducción de la toxicidad previa
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

**Tabla 4: Reducción o discontinuación de la dosis de Temozolomida durante el tratamiento adyuvante**

Toxicidad	Reducción de Temozolomida por 1 nivel de dosis <sup>(a)</sup>	Discontinuar Temozolomida
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1 x 10 <sup>9</sup> / L	(b)
Recuento de plaquetas	< 50 x 10 <sup>9</sup> / L	(b)
Toxicidad no hematológica CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 CTC	Grado 4 CTC <sup>(b)</sup>

(a) Los niveles de dosis de Temozolomida están listados en la Tabla 3.

(b) Temozolomida deberá ser discontinuado, si fuese necesario, reducir la dosis a < 100 mg/m<sup>2</sup> o en caso se produzca toxicidad no hematológica Grado 3 (excepto alopecia, náuseas y vómitos) después de reducir la dosis.

CTC = Criterio de Toxicidad Común

#### **Pacientes adultos con glioma maligno recurrente o progresivo o melanoma maligno:**

En pacientes no tratados anteriormente con quimioterapia, Temozolomida deberá ser administrado en la dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>, una vez al día, durante 5 días, en ciclos de 28 días. Para los pacientes anteriormente tratados con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día, que es aumentada en el segundo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> diariamente, siempre que el Recuento absoluto de neutrófilos (CAN) sea  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y el de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$  en el día 1 del siguiente ciclo. La modificación de la dosis para Temozolomida deberá estar basada en la toxicidad conforme al nivel más bajo de CAN o del Recuento de plaquetas.

#### **Pacientes pediátricos con glioma recurrente o progresivo:**

En pacientes con edad  $\geq 3$  años, Temozolomida deberá ser administrada en la dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>, una vez al día, durante 5 días, en ciclos de 28 días. Los pacientes pediátricos anteriormente tratados con quimioterapia deberán recibir una dosis inicial de 150 mg/m<sup>2</sup>, una vez al día, durante 5 días, aumentando hasta 200 mg/m<sup>2</sup>, una vez al día, en los 5 días en el siguiente ciclo, siempre que no se observe toxicidad hematológica.

Las cápsulas de Temozolomida pueden ser ingeridas independientemente de la alimentación; sin embargo, la administración una hora antes de las comidas puede ayudar en la reducción de las

náuseas. Un antiemético puede ser administrado antes o después de Temozolomida (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

### **Duración del tratamiento**

El tratamiento puede continuar hasta que se produzca progresión de enfermedad por un máximo de 2 años.

### **¿Qué hacer en caso de olvido?**

El paciente deberá ser instruido en tomar la dosis olvidada apenas lo recuerde, durante el mismo día, evitando tomar dosis doble en un mismo día.

Si se produce vómito después de la dosis administrada, no se deberá administrar una segunda dosis en el mismo día.

**Este medicamento no debe ser partido, abierto o masticado.**

### **SOBREDOSIS:**

Se han evaluado clínicamente dosis de 500, 750, 1000 y 1250 mg/m<sup>2</sup> (dosis total por ciclo) en pacientes. La toxicidad hematológica resultó dosis-limitante y se reportó en algunas dosis; sin embargo, se espera que sea más grave en dosis más elevadas. Un paciente fue administrado con una sobredosis de 10000 mg/día en un único ciclo, durante 5 días, y los eventos adversos reportados fueron: pancitopenia, pirexia, insuficiencia múltiple de órganos y muerte.

Existen relatos de pacientes que fueron sometidos a más de 5 días de tratamiento (por encima de 64 días) cuyos eventos adversos relatados incluyeron supresión de la médula ósea, con o sin infección, que, en algunos casos, fue grave y prolongada, y resultó en muerte. En caso de sobredosis, es necesario evaluación hematológica. Proporcionar medidas de soporte, si fuese necesario.

### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:**

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en su envase original, en un lugar fresco y seco, a no más de 30°C.

Antes de usar, verificar el aspecto del medicamento. Si se encuentra dentro del período de validez y observar cualquier cambio en la apariencia.

### **Características del producto:**

Temozolomida 20 mg se presenta en forma de cápsula de gelatina dura de cuerpo amarillo opaco y tapa amarilla opaca con impresión en negro de “20 mg” en la tapa, conteniendo polvo blanco a rosa claro o castaño claro, pudiendo presentar puntos oscuros.

Temozolomida 100 mg se presenta en forma de cápsula de gelatina dura, de cuerpo rosa claro opaco y tapa rosa opaca, con impresión en negro de “100 mg” en la tapa, conteniendo polvo blanco a rosa claro o castaño claro, pudiendo presentar puntos oscuros.

Temozolomida 140 mg se presenta en forma de cápsula de gelatina dura, de cuerpo azul claro transparente y tapa azul transparente, con impresión en negro de “140 mg” en la tapa, conteniendo polvo blanco a rosa claro o castaño claro, pudiendo presentar puntos oscuros.

Temozolomida 180 mg se presenta en forma de cápsula de gelatina dura, de cuerpo naranja opaco y tapa marrón opaca, con impresión en negro de “180 mg” en la tapa, conteniendo polvo blanco a rosa claro o castaño claro, pudiendo presentar puntos oscuros.

Temozolomida 250 mg se presenta en forma de cápsula de gelatina dura, de cuerpo y tapa blanca opaca, con impresión en negro de “250 mg” en la tapa, conteniendo polvo blanco a rosa claro o castaño claro, pudiendo presentar puntos oscuros.