

TEMOLA 5
TEMOZOLOMIDA 5mg
TEMOLA 20
TEMOZOLOMIDA 20mg

TEMOLA 100
TEMOZOLOMIDA 100mg
TEMOLA 250
TEMOZOLOMIDA 250mg

CÁPSULAS

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TEMOLA 5

Cada Cápsula contiene:

Temozolomida	5mg
Lactosa anhidra	184,8mg
Almidón Glicolato de Sodio	9,0mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,20mg
Ácido Tartárico	2,0mg
Ácido Esteárico	4,0mg

TEMOLA 20

Cada Cápsula contiene:

Temozolomida	20mg
Lactosa anhidra	182,2mg
Almidón Glicolato de Sodio	11,0mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,20mg
Ácido Tartárico	2,2mg
Ácido Esteárico	4,4mg

TEMOLA 100

Cada Cápsula contiene:

Temozolomida	100mg
Lactosa anhidra	175,7mg
Almidón Glicolato de Sodio	15,0mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,30mg
Ácido Tartárico	3,0mg
Ácido Esteárico	6,0mg

TEMOLA 250

Cada Cápsula contiene:

Temozolomida	250mg
Lactosa anhidra	154,3mg
Almidón Glicolato de Sodio	22,5mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,70mg
Ácido Tartárico	9,0mg
Ácido Esteárico	13,5mg

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Temola cápsulas está indicado en el tratamiento de pacientes con:

- Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitantemente con radioterapia y posteriormente en monoterapia.
- Glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presenta recurrencia o progresión después de terapia estándar.

Posología y forma de administración

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Temola se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de temozolomida en monoterapia.

Fase concomitante

Se debe administrar Temola a una dosis de 75 mg/m² al día por vía oral durante 42 días concomitantemente con radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones). No se harán reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la discontinuación de la administración de temozolomida de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La dosis de temozolomida se puede continuar todo el periodo concomitante de 42 días (de un total de 49 días) si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$, toxicidad no hematológica según los Criterios de Toxicidad Común (CTC) \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos). Durante el tratamiento se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de Temola se deberá interrumpir o discontinuar durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la Tabla 1.

Tabla 1. Interrupción o discontinuación de la administración de temozolomida durante el tratamiento concomitante de temozolomida y radioterapia

Toxicidad	Interrupción de TMZ	Discontinuación de TMZ
Recuento Absoluto de Neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Recuento de Trombocitos	≥ 10 y $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 2 según CTC	Grado 3 ó 4 según CTC

a: El tratamiento con TMZ concomitante se puede continuar si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$, toxicidad no hematológica según CTC \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

TMZ = temozolomida; CTC = Criterios de Toxicidad Común.

Fase de monoterapia

Cuatro semanas después de completar la fase de Temozolomida + Radioterapia, se administran hasta 6 ciclos de Temozolomida en monoterapia. La dosis en el Ciclo 1 (monoterapia) es de 150 mg/m² una vez al día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al principio del Ciclo 2, la dosis se aumenta a 200 mg/m² si la toxicidad no hematológica según CTC en el Ciclo 1 es de Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$. Si la dosis no se aumentó en el Ciclo 2, no se deberá aumentar la dosis en los ciclos posteriores. Si se aumentó la dosis, se mantiene a 200 mg/m² al día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si se produce toxicidad. Las reducciones y discontinuaciones de dosis durante la fase de monoterapia se deberán realizar de acuerdo a las **Tablas 2 y 3**.

Durante el tratamiento se deberá realizar un hemograma completo en el Día 22 (21 días después de la primera dosis de Temola). La dosis de Temozolomida se reducirá o discontinuará de acuerdo a la **Tabla 3**.

Tabla 2 Niveles de dosis de Temozolomida en monoterapia.

Nivel de Dosis	Dosis (mg/m ² /día)	Observaciones
-1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el ciclo 1.
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 3. Reducción o discontinuación de la dosis de Temozolomida durante la monoterapia.

Toxicidad	Reducir TMZ 1 nivel de dosis ^a	Discontinuar TMZ
Recuento Absoluto de Neutrófilos	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Véase nota b
Recuenta de trombocitos	< 50 x 10 ⁹ /l	Véase nota b
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 según CTC	Grado 4b según CTC

a: Los niveles de dosis de TMZ aparecen en la Tabla 2.

b: Se discontinua TMZ si:

- El nivel de dosis -1 (100 mg/m²) todavía provoca toxicidad inaceptable
- La misma toxicidad no hematológica de Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) vuelve a aparecer tras la reducción de dosis.

TMZ = temozolomida; CTC = Criterios de Toxicidad Común.

Glioma maligno recurrente o progresivo:

Pacientes adultos

Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, Temozolomida se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días seguido por una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día, a incrementar en el segundo ciclo a 200 mg/m² una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes pediátricos

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, un ciclo de tratamiento es de 28 días. Temozolomida se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días seguido por una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia deben recibir una dosis inicial de 150 mg/m² una vez al día durante 5 días, con dosis escalada hasta 200 mg/m² una vez al día durante 5 días en el siguiente ciclo si no apareciera toxicidad hematológica ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes con disfunción hepática o renal

La farmacocinética de la temozolomida fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de Temozolomida a pacientes con disfunción hepática grave (Clase III de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la temozolomida, es improbable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática o renal grave. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar Temozolomida a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético, el aclaramiento de la temozolomida no se ve afectado por la edad.

Sin embargo, se debe tener precaución especial cuando se administre Temozolomida a pacientes de edad avanzada (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Forma de administración

Temola debe administrarse en estado de ayuno.

Las cápsulas de Temola deben tragarse enteras con un vaso de agua y no deben abrirse o masticarse.

La dosis prescrita debe administrarse utilizando el mínimo número de cápsulas posible.

Puede administrarse terapia antiemética antes o después de la administración de Temola (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Si después de la administración de la dosis se produce vómito, no debe administrarse una segunda dosis ese día.

Contraindicaciones

Temola se encuentra contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a sus componentes o a la dacarbazina (DTIC).

Temola se encuentra contraindicado en pacientes con mielosupresión severa (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Temola se encuentra contraindicado en mujeres que estén embarazadas o amamantando (ver Embarazo y Lactancia).

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes que recibieron concomitantemente Temozolomida y radioterapia en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días parecieron presentar un especial riesgo a desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a la neumonía por *Pneumocystis carinii* en todos los pacientes que reciban concomitantemente Temola y radioterapia durante el régimen de 42 días (con un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la linfopenia sea de un grado ≤ 1 .

Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando Temola se administra durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban Temola, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser observados cuidadosamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen.

Terapia antiemética: Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con Temozolomida, y se facilitan las siguientes directrices:

Pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico:

- Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de temozolomida concomitante,
- Se recomienda enérgicamente la profilaxis antiemética durante la fase de monoterapia.

Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo:

Los pacientes que hayan experimentado fuertes vómitos (Grado 3 ó 4) en ciclos de tratamiento previos pueden precisar tratamiento antiemético.

Este medicamento contiene lactosa; por lo tanto, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, con insuficiencia de lactasa Lapp o con malabsorción de glucosa-galactosa no deberán tomar este medicamento.

Parámetros de laboratorio

Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$. Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN se encuentre por encima de $1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas supere las $100 \times 10^9/l$. Si el RAN disminuyera a $< 1,0 \times 10^9/l$ o el recuento de trombocitos fuera $< 50 \times 10^9/l$ durante cualquier ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo. Los niveles de dosis son de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ y $200 \text{ mg}/\text{m}^2$. La dosis más baja recomendada es de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Uso pediátrico

Se carece de experiencia clínica sobre el empleo de Temola en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores es muy limitada.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) parecen presentar un mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia que los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se

administre Temola a pacientes de edad avanzada.

Pacientes de sexo masculino

La temozolomida puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, se advierte a los hombres que vayan a ser tratados con temozolomida que eviten dejar embarazada a su pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad irreversible por terapia con temozolomida.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración de Temozolomida con ranitidina no resultó en modificaciones del grado de absorción de la temozolomida o en la exposición a monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

La administración de Temozolomida con los alimentos resultó en una disminución del 33 % de la Cmax y en una disminución del 9 % del área bajo la curva (AUC).

Como no se puede excluir que el cambio en la Cmax sea clínicamente importante, Temola debe administrarse sin alimentos.

En base a un análisis de farmacocinética poblacional observado en ensayos en Fase II, la administración concomitante de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H2 o fenobarbital no modificó la eliminación de la temozolomida. Se asoció la administración concomitante de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente importante disminución del aclaramiento de la temozolomida.

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de la temozolomida sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que la temozolomida no requiere metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es improbable que afecte la farmacocinética de otros medicamentos.

El empleo de Temola en combinación con otros agentes mielosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en la rata y el conejo tratados con 150 mg/m² se observó teratogenia y/o toxicidad fetal. Por tanto, Temola no debe administrarse a la mujer embarazada. Se deberá advertir a las mujeres en edad de procrear que eviten el embarazo mientras se encuentren en tratamiento con Temola.

Lactancia

Se desconoce si la temozolomida se elimina en la leche humana; por tanto, Temola no deberá utilizarse por mujeres que estén amamantando.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad para conducir y utilizar máquinas se puede deteriorar en pacientes tratados con Temola debido a la fatiga y somnolencia.

Reacciones adversas

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

La **Tabla 4** incluye acontecimientos adversos derivados del tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico durante las fases de tratamiento concomitante y monoterapia.

Tabla 4: Temozolomida (TMZ) y radioterapia:

Acontecimientos derivados del tratamiento durante el tratamiento concomitante y monoterapia

Muy Frecuentes (> 1/10); Frecuentes (> 1/10, < 1/10); Poco Frecuentes (> 1/1.000, < 1/100)

CIOMS III

Clasificación por aparatos	TMZ + radioterapia concomitante n=288*	TMZ en monoterapia n=224
Infecciones e Infestaciones		
Frecuentes:	Candidiasis oral, herpes simple, infección, faringitis, infección de una herida	Candidiasis oral, infección

Poco Frecuentes:		Herpes simple, Herpes zoster, síntomas pseudogripales
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Frecuentes:	Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia.	Anemia, eutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia
Poco frecuentes:	Anemia, neutropenia febril	Linfopenia, petequia
Trastornos endocrinos		
Poco frecuentes:	Cushingoide	Cushingoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes:	Anorexia	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglicemia, pérdida de peso	Pérdida de Peso
Poco frecuentes:	Hipocalcemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	Hiperglicemia, ganancia de peso.
Trastornos psiquiátricos		
Frecuentes:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio
Poco frecuentes:	Agitación, apatía, alteración del comportamiento, depresión, alucinaciones	Alucinaciones, amnesia
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes:	Cefalea	Cefalea, convulsiones
Frecuentes:	Mareo, afasia, alteración del equilibrio, disminución de la concentración, confusión, pérdida de conocimiento, convulsiones, pérdida de memoria, neuropatía, parestesia, somnolencia, trastorno en el habla, temblor	Mareo, afasia, alteración del equilibrio, disminución de la concentración, confusión, disfasia, hemiparesia, pérdida de memoria, trastorno neurológico (NOS), neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, trastorno en el habla, temblor
Poco frecuentes:	Ataxia, trastorno cognitivo, disfasia, trastorno extrapiramidal, trastorno de la marcha, hemiparesia, hiperestesia, hipoestesia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía periférica, status epilepticus.	Ataxia, alteración en la coordinación, trastorno de la marcha, hemiplejía, hiperestesia, trastorno sensorial
Trastornos oculares		
Frecuentes:	Visión borrosa	Visión borrosa, diplopía, defecto en el campo visual

Poco frecuentes:	Dolor ocular, hemianopsia, trastorno en la visión, disminución de la agudeza visual, defecto en el campo visual	Dolor ocular, sequedad ocular, disminución de la agudeza visual
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes:	Trastorno en la audición	Trastorno en la audición, tinnitus
Poco frecuentes:	Otalgia, hiperacusia, tinnitus, otitis media	Sordera, otalgia, vértigo
Trastornos cardíacos Poco frecuentes:	Palpitaciones	
Trastornos vasculares Frecuentes:	Edema, edema de la pierna, hemorragia	Edema de la pierna, hemorragia, trombosis venosa intensa.
Poco frecuentes:	Hipertensión, hemorragia cerebral	Edema, edema periférico, embolismo pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Tos, disnea	Tos, disnea
Poco frecuentes	Neumonía, infección respiratoria superior, congestión nasal	Neumonía, sinusitis, infección respiratoria superior, bronquitis
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes:	Estreñimiento, náuseas, vómitos	Estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, disfagia, estomatitis	Diarrea, dispepsia, disfagia, sequedad de boca, estomatitis
Poco frecuentes:		Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal (NOS), gastroenteritis, hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes:	Alopecia, rash	Alopecia, rash
Frecuentes:	Dermatitis, sequedad cutánea, eritema, prurito	Sequedad cutánea, prurito
Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad, alteración en la pigmentación, exfoliación cutánea	Eritema, alteración en la pigmentación, aumento de la sudoración

<p>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes:</p> <p>Poco frecuentes:</p>	<p>Artralgia, debilidad muscular</p> <p>Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, miopatía</p>	<p>Artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, debilidad muscular</p> <p>Dolor de espalda, miopatía</p>
<p>Trastornos renales y urinarios Frecuentes:</p> <p>Poco frecuentes:</p>	<p>Polaquiuria, incontinencia urinaria</p>	<p>Incontinencia Urinaria</p> <p>Disuria</p>
<p>Trastornos del aparato reproductor y de la mama Poco frecuentes:</p>	<p>Impotencia</p>	<p>Amenorrea, dolor de mama, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis</p>
<p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes:</p> <p>Frecuentes:</p> <p>Poco frecuentes:</p>	<p>Fatiga</p> <p>Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, edema facial, alteración del gusto</p> <p>Enrojecimiento facial, sofocos, astenia, empeoramiento de una enfermedad, escalofríos, cambio de color de la lengua, parosmia, sed</p>	<p>Fatiga</p> <p>Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, alteración del gusto</p> <p>Astenia, empeoramiento de una enfermedad, dolor, escalofríos, trastorno dental, edema facial, alteración del gusto</p>
<p>Exploraciones complementarias Frecuentes:</p> <p>Poco frecuentes:</p>	<p>Aumento de ALT</p> <p>Aumento de Gamma GT, aumento de enzimas hepáticas, aumento de AST</p>	<p>Aumento de AST</p>

*Un paciente que se aleatorizó al brazo de radioterapia únicamente, recibió Temozolomida + radioterapia.

Resultados de laboratorio: Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido Temozolomida. Cuando las alteraciones en las pruebas de laboratorio y los acontecimientos adversos se sumaron entre las fases de tratamiento concomitante y monoterapia, se observaron alteraciones en neutrófilos de Grado 3 o de Grado 4, incluyendo acontecimientos neutropénicos, en el 8 % de los pacientes. Se observaron alteraciones en los trombocitos de Grado 3 o Grado 4, incluyendo acontecimientos trombocitopénicos en el 14 % de los pacientes que recibieron Temozolomida.

Glioma maligno recurrente o progresivo

En ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento fueron de tipo gastrointestinal, en concreto náuseas (43 %) y vómitos (36 %). Estas reacciones fueron por lo general de

Grado 1 ó 2 (0 - 5 episodios de vómito en 24 horas) y fueron de carácter auto-limitado o se controlaron rápidamente con tratamiento antiemético estándar. La incidencia de fuertes náuseas y vómitos fue del 4 %.

La **Tabla 5** incluye reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos en glioma maligno recurrente o progresivo y después de la comercialización de Temozolomida.

Tabla 5. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento: Glioma maligno recurrente o progresivo

Muy frecuentes (> 1/10); Frecuentes (> 1/100, < 1/10); Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); Raras (> 1/10.000, < 1/1.000)
(CIOMS III)

Infecciones e infestaciones Raras:	Infecciones oportunistas, incluyendo neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Poco frecuentes:	Trombocitopenia, neutropenia o linfopenia (grado 3-4) Pancitopenia, leucopenia, anemia (grado 3-4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Pérdida de Peso
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea Somnolencia, mareo, parestesia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Náuseas, vómitos, estreñimiento Diarrea, dolor abdominal, dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: Muy raras:	Rash, alopecia, prurito Urticaria, exantema, eritrodermia, eritema multiforme
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Fatiga Fiebre, astenia, dolor, escalofríos, malestar general, alteraciones en el gusto Reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, angioedema

Resultados de laboratorio: Se produjeron trombocitopenia y neutropenia de grados 3 ó 4 en el 19 % y 17 % respectivamente, de los pacientes tratados por glioma maligno. Esto provocó la hospitalización y/o interrupción del tratamiento con Temozolomida en el 8 % y 4 %, respectivamente. La mielosupresión fue previsible (normalmente dentro de los primeros ciclos, con el nadir entre el Día 21 y el Día 28), y la recuperación fue rápida, generalmente en 1-2 semanas. No se observó evidencia de una mielosupresión de tipo acumulativo. La presencia de trombocitopenia puede incrementar el riesgo de hemorragia, y la presencia de neutropenia o leucopenia puede incrementar el riesgo de infección.

Los agentes antineoplásicos, y en particular los agentes alquilantes, se han asociado con un riesgo potencial de síndrome mielodisplásico (SMD) y con tumores malignos secundarios, incluyendo leucemia. Se han comunicado casos muy raros de SMD y tumores malignos secundarios, incluyendo leucemia mieloide, en pacientes con tratamientos que incluían Temozolomida. Se ha comunicado muy raramente pancitopenia prolongada, que podría ocasionar anemia aplásica.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Otros agentes alquilantes, código ATC L01A X03.

La temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química al compuesto activo MTIC. Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia fundamentalmente de una alquilación en la posición O6 de la guanina, con una alquilación adicional que se produce también en la posición N7. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del aducto metilo.

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se aleatorizaron quinientos setenta y tres pacientes para recibir o temozolomida + Radioterapia (RT) (n=287) o RT sola (n=286). Los pacientes del brazo de temozolomida + RT recibieron temozolomida concomitante (75 mg/m²) una vez al día, empezando el primer día de RT hasta el último día de RT, durante 42 días (con un máximo de 49 días). Este tratamiento iba seguido por temozolomida en monoterapia (150 - 200 mg/m²) en los Días 1 - 5 de cada ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos, empezando 4 semanas después de la finalización de la RT. Los pacientes del brazo control sólo recibieron RT. Se necesitó profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) durante la RT y la terapia combinada con temozolomida.

En la fase de seguimiento se administró temozolomida como terapia de rescate en 161 pacientes de los 282 (57 %) del brazo de RT sola, y en 62 pacientes de los 277 (22 %) del brazo de temozolomida + RT.

El hazard ratio (HR) para la supervivencia global fue de 1,59 (95 % IC para HR=1,33 -1,91) con un rango logarítmico de p < 0,0001 a favor del brazo de temozolomida. La probabilidad estimada de sobrevivir 2 o más años (26 % frente a 10 %) es mayor para el brazo de RT + temozolomida. La adición de temozolomida concomitante a la radioterapia, seguida de temozolomida en monoterapia en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico demostró una mejoría en la supervivencia global estadísticamente significativa en comparación con la radioterapia sola.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Los datos sobre eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (índice de actividad de Karnofsky ≥ 70), progresivo o recurrente después de cirugía y radioterapia, se basaron en dos ensayos clínicos. Uno fue un ensayo no comparativo sobre 138 pacientes (el 29 % recibió quimioterapia previa), y el otro fue un ensayo randomizado con brazo control de temozolomida y procarbazona sobre un total de 225 pacientes (el 67 % recibió tratamiento previo con quimioterapia basada en nitrosourea).

En ambos ensayos, la variable principal de valoración fue el periodo libre de enfermedad (PLE) definido por resonancia magnética o empeoramiento neurológico. En el ensayo no comparativo, el PLE a los 6 meses fue del 19 %, la mediana del periodo libre de enfermedad fue de 2,1 meses, y la mediana de la supervivencia global de 5,4 meses. La tasa de respuesta objetiva en base a la resonancia magnética fue del 8 %.

En el ensayo randomizado, el PLE de 6 meses fue significativamente mayor para la temozolomida que para la procarbazona (21 % frente a 8 %, respectivamente - prueba de chi-cuadrado = 0,008) con una mediana del PLE de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (rango logarítmico de p = 0,0063). La mediana de la supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para la temozolomida y procarbazona, respectivamente (rango logarítmico de p = 0,33). A los 6 meses la fracción de pacientes que sobrevivieron fue significativamente superior con el tratamiento de temozolomida (60 %) en comparación con el de procarbazona (44 %) (prueba de chi-cuadrado = 0,019). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa se observó un beneficio en aquellos con un índice de actividad de Karnofsky de 80 ó superior.

Los datos sobre el tiempo para el empeoramiento del estado neurológico favorecieron a la temozolomida sobre la procarbazona al igual que los datos sobre el tiempo para el empeoramiento del índice de actividad (decrece a un Estado de Desarrollo de Karnofsky de < 70 o decrece al menos 30 puntos). En estas variables de valoración la mediana del tiempo a la progresión osciló entre los 0,7 y 2,1 meses más para la temozolomida que para la procarbazona (rango logarítmico de p = < 0,01 a 0,03).

Astrocitoma anaplásico

En un ensayo de fase II, multicéntrico, global y prospectivo, dirigido a evaluar la seguridad y la eficacia de la temozolomida oral en el tratamiento de pacientes con un astrocitoma anaplásico en su primera recaída, el periodo libre de enfermedad a los 6 meses fue del 46 %. La mediana del periodo libre de enfermedad fue de 5,4 meses. La mediana de la supervivencia global fue de 14,6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación practicada por un revisor central, fue del 35 % (13 RC y 43 RP) en la población analizada por "intención de tratar". Se comunicó enfermedad estable en 43 pacientes. La supervivencia libre de eventos a los 6

meses en la población analizada por "intención de tratar" fue del 44 %, con una mediana de la supervivencia libre de eventos de 4,6 meses, cifra que fue similar a la hallada en el periodo libre de enfermedad. En la población elegible desde el punto de vista de la histología, los resultados de eficacia fueron similares. El alcance de una respuesta objetiva radiológica o el mantenimiento del estado de enfermedad libre de progresión se asoció poderosamente al mantenimiento o la mejoría de la calidad de vida.

Propiedades farmacocinéticas

Los estudios de tomografía por emisión de positrones en el ser humano y los datos preclínicos sugieren que la temozolomida atraviesa rápidamente la barrera hemato-encefálica, encontrándose presente en LCR. Se confirmó la penetración en el LCR en un paciente; los niveles en LCR en base al 12 AUC de la temozolomida fueron aproximadamente el 30 % de los plasmáticos, lo que está de acuerdo con los datos en animales. Tras su administración oral a pacientes adultos, la temozolomida se absorbe rápidamente, alcanzándose las concentraciones pico ya a los 20 minutos de la administración (tiempos medios entre 0,5 y 1,5 horas). La semivida plasmática es aproximadamente de 1,8 horas. Las concentraciones plasmáticas se elevan de manera dependiente de la dosis. El aclaramiento plasmático, el volumen de distribución y la semivida son independientes de la dosis. La temozolomida muestra una baja unión a proteínas (10 % al 20 %), por lo que no es de esperar que presente interacciones con los agentes que se unen altamente a las proteínas plasmáticas. Tras la administración oral de temozolomida marcada con ¹⁴C, la excreción fecal media de ¹⁴C durante los 7 días siguientes a la administración fue del 0,8 %, lo que indica una absorción completa. La vía principal de eliminación de ¹⁴C es renal. Tras la administración oral, en torno al 5 % - 10 % de la dosis se recupera sin alteración en la orina a lo largo de 24 horas, mientras que el resto se elimina como temozolomida ácido, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o como metabolitos polares no identificados.

El análisis poblacional en base a la farmacocinética de la temozolomida reveló que el aclaramiento plasmático de la temozolomida era independiente de la edad, la función renal, o del consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético distinto, los perfiles farmacocinéticos plasmáticos en los pacientes con disfunción hepática de leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal.

Temozolomida se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil-(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermedio en la biosíntesis de purina y ácido nucleico, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del DNA principalmente en las posiciones O6 y N7 de la guanina. En relación al AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4 % y 23 %, respectivamente. In vivo, la t_{1/2} de MTIC fue similar a la de temozolomida, 1,8 h.

Los pacientes pediátricos mostraron unos valores del AUC mayores que los pacientes adultos; sin embargo, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1.000 mg/m² por ciclo tanto en el niño como en el adulto.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad tras un solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), tres ciclos y seis ciclos en la rata y el perro. Los órganos principales de la toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linforreticular, el testículo, el tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para el 60 % al 100 % de las ratas y perros tratados, se produjo degeneración de la retina. La mayoría de la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto las reacciones adversas sobre el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. No obstante, dado que las dosis implicadas en la degeneración de la retina se encontraban en el intervalo de dosis letal, y no se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, no se consideró que este hallazgo tuviera relevancia clínica.

La temozolomida es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. La temozolomida es más tóxica en la rata y el perro que en el ser humano, y la dosis clínica se acerca a la dosis letal mínima en la rata y el perro. Las reducciones, relacionadas con la dosis, en los leucocitos y las plaquetas muestran ser unos sensibles indicadores de toxicidad. En el estudio de administración a la rata durante seis ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en el perro no se observaron tumores o alteraciones preneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de la temozolomida, con la aparición de los primeros tumores dentro de los tres meses del inicio del tratamiento. Este periodo latente es muy corto incluso para un agente alquilante.

Los resultados del test de Ames en salmonella y del test de aberración cromosómica en Linfocitos de Sangre Periférica Humana (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagenia.

Sobredosis

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1.000 y 1.250 mg/m² (dosis total por ciclo de 5 días). La toxicidad limitante de dosis fue hematológica y se comunicó con todas las dosis, pero se espera que sea más grave a dosis más altas. Un paciente recibió una sobredosis de 10.000 mg 10 (dosis total por ciclo de 5 días) y los efectos adversos que se comunicaron fueron pancitopenia, piroxia, fracaso multiorgánico y muerte. Se han comunicado casos de pacientes que han tomado la dosis recomendada durante más de 5 días el tratamiento (hasta 64 días) comunicándose acontecimientos adversos que incluían supresión de médula ósea, con o sin infección, en algunos casos grave y prolongada, con resultado de muerte. En caso de sobredosis, es necesaria una evaluación hematológica. Se deben tomar medidas generales de soporte si fuera necesario.

Centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Naturaleza y contenido del recipiente

Frascos de vidrio ámbar de tipo IV con cápsulas de cierre de polipropileno a prueba de niños, que contienen 5 y 20 cápsulas.

Presentaciones.

TEMOLA 5, envase conteniendo 5 y 20 cápsulas

TEMOLA 20, envase conteniendo 5 y 20 cápsulas

TEMOLA 100, envase conteniendo 5 y 20 cápsulas

TEMOLA 250, envase conteniendo 5 y 20 cápsulas

Instrucciones de uso y manipulación

No abrir las cápsulas. Si una cápsula se rompiera, evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si se produjera contacto, lavar el área afectada.

Mantener las cápsulas fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. Su ingestión puede ser letal.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.006

Fecha de última actualización: 28/05/2009

Elaborado en: Laprida 43,
(B1870CNA) Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.
Fraccionado en:

**LABORATORIO
DOSA S.A.**

Girardot 1369 - (C1427AKC)

Ciudad de Buenos Aires

Dir. Téc.: María Cecilia Terzo - Farmacéutica