

## INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

TEMODAL®

TEMOZOLOMIDA

Cápsulas, 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg. Vía de administración oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

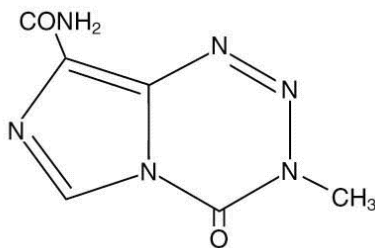
### FÓRMULA

#### TEMODAL Cápsulas

- Cada cápsula de TEMODAL 5 mg contiene: **Temozolomida** 5,0 mg; Lactosa anhidra 132,8 mg; Glicolato de almidón sódico 7,5 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,2 mg; Ácido tartárico 1,5 mg; Ácido esteárico 3,0 mg.
- Cada cápsula de TEMODAL 20 mg contiene: **Temozolomida** 20,0 mg; Lactosa anhidra 182,2 mg; Glicolato de almidón sódico 11,0 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,2 mg; Ácido tartárico 2,2 mg; Ácido esteárico 4,4 mg.
- Cada cápsula de TEMODAL 100 mg contiene: **Temozolomida** 100,0 mg; Lactosa anhidra 175,7 mg; Glicolato de almidón sódico 15,0 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,3 mg; Ácido tartárico 3,0 mg; Ácido esteárico 6,0 mg.
- Cada cápsula de TEMODAL 140 mg contiene: **Temozolomida** 140,0 mg; Lactosa anhidra 246,0 mg; Glicolato de almidón sódico 21,0 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,4 mg; Ácido tartárico 4,2 mg; Ácido esteárico 8,4 mg.
- Cada cápsula de TEMODAL 180 mg contiene: **Temozolomida** 180,0 mg; Lactosa anhidra 316,3 mg; Glicolato de almidón sódico 27,0 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,5 mg; Ácido tartárico 5,4 mg; Ácido esteárico 10,8 mg.
- Cada cápsula de TEMODAL 250 mg contiene: **Temozolomida** 250,0 mg; Lactosa anhidra 154,3 mg; Glicolato de almidón sódico 22,5 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,7 mg; Ácido tartárico 9,0 mg; Ácido esteárico 13,5 mg.

### DESCRIPCIÓN

TEMODAL contiene temozolomida, un derivado de la imidazotetrazina. El nombre químico de la temozolomida es 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-as-tetrazina-8-carboxamida. La fórmula estructural es:



### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente alquilante imidazotetracénico con actividad antitumoral.

Código ATC: L01A X03. Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos – Otros Agentes alquilantes.

### INDICACIONES

- TEMODAL está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme concomitantemente con la radioterapia (RT) y posteriormente como monoterapia adyuvante.
- TEMODAL está indicado en el tratamiento de pacientes pediátricos desde 3 años de edad y pacientes adultos con glioma maligno - tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico - que presenten progresión o recurrencia luego de la terapia convencional.

- TEMODAL está también indicado como tratamiento de primera línea para pacientes adultos con melanoma maligno avanzado metastático.

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### Propiedades farmacodinámicas

A pH fisiológico, la temozolomida sufre una rápida conversión química en la circulación sistémica, transformándose en el compuesto activo MTIC (monometil triaceno imidazol carboxamida). Se cree que la citotoxicidad del MTIC se debe principalmente a la alquilación de la guanina en posición O<sup>6</sup>, ocurriendo también una alquilación adicional en posición N<sup>7</sup>. Se piensa que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente implican una reparación aberrante del aducto metílico.

### Eficacia y seguridad clínica

#### Glioblastoma multiforme recién diagnosticado

Un total de 573 pacientes fueron aleatorizados para recibir temozolomida + RT (n = 287) o RT solo (n = 286). Los pacientes en el brazo temozolomida + RT recibieron temozolomida concomitante (75 mg/m<sup>2</sup>) una vez al día, comenzando el primer día de RT hasta el último día de RT, durante 42 días (con un máximo de 49 días). Esto fue seguido por monoterapia temozolomida (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) en los días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días durante hasta 6 ciclos, comenzando 4 semanas después del final de la RT. Los pacientes en el brazo de control recibieron solo RT. Se requirió la profilaxis con *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PCP) durante la RT y la terapia combinada de temozolomida. La profilaxis con PCP se administró independientemente del recuento de linfocitos y se continuó durante la RT/temozolomida hasta que la recuperación de los linfocitos fuera menor o igual al grado 1.

Temozolomida se administró como terapia de rescate en la fase de seguimiento en 161 pacientes de los 282 (57%) en el brazo de RT solo y 62 pacientes de los 277 (22%) en el brazo de temozolomida + RT.

Índice de riesgo (IR) para la supervivencia global fue de 1,59 (IC del 95% para HR = 1,33-1,91) con un log-rank p <0,0001 a favor del brazo de temozolomida. La probabilidad estimada de sobrevivir 2 años o más (26% frente a 10%) es mayor para el brazo RT + temozolomida. La adición de temozolomida concomitante a RT, seguida de temozolomida en monoterapia en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado, demostró una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global (SG) en comparación con la RT sola (Figura 1).

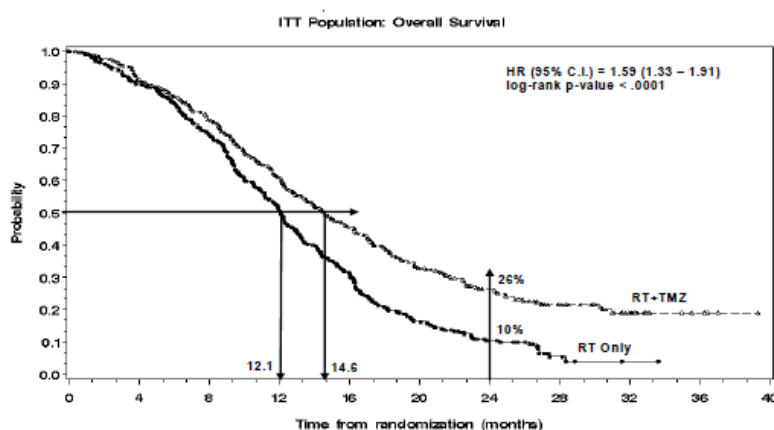


Figure 1 Kaplan-Meier curves for overall survival (intent-to-treat population)

Los resultados del ensayo no fueron consistentes en el subgrupo de pacientes con un estado funcional deficiente (OMS PS = 2, n = 70), donde la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión fueron similares en ambos grupos.

Sin embargo, no parece haber riesgos inaceptables en este grupo de pacientes.

#### Glioma maligno recurrente o progresivo

Los datos sobre la eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (estado funcional de Karnofsky [KPS]  $\geq 70$ ), progresivo o recurrente después de la cirugía y la RT, se basaron en dos ensayos clínicos con temozolomida oral. Uno fue un ensayo no comparativo en 138 pacientes (29% recibió quimioterapia previa) y el otro fue un ensayo aleatorizado controlado en forma activa de temozolomida versus procarbazona en un total de 225 pacientes (67% recibió tratamiento previo con quimioterapia basada en nitrosourea). En ambos ensayos, el objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP) definida por resonancia magnética (MRI) o empeoramiento neurológico. En el ensayo no comparativo, la SLP a los 6 meses fue del 19%, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2,1 meses y la mediana de supervivencia global de 5,4 meses. La tasa de respuestas objetivas (ORR) basada en escaneos con MRI fue del 8%.

En el ensayo aleatorizado de control activo, la SLP a los 6 meses fue significativamente mayor para temozolomida que para la procarbazona (21% frente a 8%, respectivamente - chi-cuadrado  $p = 0,008$ ) con una mediana de SLP de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (logrank  $p = 0,0063$ ). La mediana de supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para temozolomida y procarbazona, respectivamente (logrank  $p = 0,33$ ). A los 6 meses, la proporción de pacientes supervivientes fue significativamente más alta en el brazo con temozolomida (60%) en comparación con el brazo con procarbazona (44%) (Chi cuadrado  $p = 0,019$ ). En pacientes con quimioterapia previa, se indicó un beneficio en aquellos con un KPS  $\geq 80$ .

Los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado neurológico favorecieron a temozolomida sobre la procarbazona, al igual que los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional (disminución hasta un KPS  $<70$  o una disminución de al menos 30 puntos). La mediana de los tiempos hasta progresión en estos criterios de valoración varió de 0,7 a 2,1 meses más para temozolomida que para procarbazona (logrank  $p = <0,01$  a  $0,03$ ).

#### *Astrocitoma anaplásico recurrente*

En un estudio prospectivo multicéntrico de fase II que evaluó la seguridad y eficacia de temozolomida oral en el tratamiento de pacientes con astrocitoma anaplásico en la primera recaída, la SLP a los 6 meses fue del 46%. La SLP mediana fue de 5,4 meses. La mediana de supervivencia global fue de 14,6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación del revisor central, fue del 35% (13 CR y 43 PR) para la población con intención de tratar (ITT)  $n = 162$ . En 43 pacientes se informó enfermedad estable. La supervivencia libre de eventos a 6 meses para la población con ITT fue del 44% con una mediana de supervivencia libre de eventos de 4,6 meses, que fue similar a los resultados para la supervivencia libre de progresión. Para la población de histología elegible, los resultados de eficacia fueron similares. Lograr una respuesta objetiva radiológica o mantener el estado libre de progresión se asoció fuertemente con una calidad de vida mantenida o mejorada.

#### Melanoma metastásico

El ensayo pivotal que involucró a 305 pacientes adultos con melanoma metastásico avanzado en la primera presentación de enfermedad metastásica fue un gran ensayo aleatorizado multicéntrico de fase III que comparó la eficacia de TEMODAL (156 pacientes) con el tratamiento estándar, dacarbazina (DTIC, 149 pacientes). Los pacientes estuvieron balanceados en cuanto a sus características demográficas y de la enfermedad entre los dos grupos de tratamiento. Los pacientes podían haber no recibido tratamiento previo para el melanoma metastásico y no haber tenido metástasis cerebrales de melanoma. El objetivo primario era la supervivencia global. La supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta fueron objetivos secundarios.

La mediana de supervivencia global fue mayor para los pacientes tratados con TEMODAL en comparación con los pacientes tratados con DTIC (7,7 frente a 6,4 meses, respectivamente,  $p = 0,2$ ). La mediana de supervivencia libre de progresión fue estadísticamente significativamente más larga con TEMODAL en comparación con DTIC (1,9 meses frente a 1,5 meses, respectivamente,  $p = 0,012$ ). La tasa de respuesta global fue del 13,5% para TEMODAL y del 12,1% para DTIC.

#### Población pediátrica

Temozolomida oral se ha estudiado en pacientes pediátricos (de 3 a 18 años) con glioma recurrente del tallo cerebral o astrocitoma recurrente de alto grado, en un régimen administrado diariamente durante 5 días cada 28 días. La tolerancia a temozolomida es similar a la de los adultos.

## **FARMACOCINÉTICA**

La temozolomida se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a la especie activa, 3-metil- (triazin-1-il) imidazol-4-carboxamida (MTIC). El MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), un intermediario conocido en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es la especie de alquilación activa. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe principalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O<sup>6</sup> y N<sup>7</sup> de la guanina.

En relación con el AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4% y 23%, respectivamente. *In vivo*, la vida media de MTIC fue similar a la de Temozolomida, 1,8 h.

### Absorción

Luego de la administración oral a pacientes adultos, temozolomida se absorbe en forma rápida, alcanzando concentraciones pico 20 minutos después de la dosis (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). Después de la administración oral de <sup>14</sup>C- temozolomida, la excreción fecal promedio de <sup>14</sup>C durante los 7 días siguientes a la dosificación alcanzó el 0,8%, lo que indica una absorción completa.

### Distribución

Temozolomida ha mostrado una baja unión a las proteínas plasmáticas (10% a 20%), por lo que no se espera que interactúe con los agentes que se ligan altamente a las mismas.

Los datos preclínicos y los estudios PET en humanos sugieren que la temozolomida atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y se encuentra presente en el líquido cefalorraquídeo. La penetración de barrera hematoencefálica fue confirmada en un paciente; la exposición al LCR basada en el AUC de temozolomida fue aproximadamente de un 30% de la del plasma, lo que es coherente con los datos en animales.

### Eliminación

La vida media ( $t_{1/2}$ ) en el plasma es de aproximadamente 1,8 horas. La ruta principal de eliminación <sup>14</sup>C es renal. Después de la administración oral, aproximadamente del 5% al 10% de la dosis se recupera inalterada en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como ácido temozolomida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares no identificados.

Las concentraciones plasmáticas aumentan de una manera relacionada con la dosis. El aclaramiento plasmático, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis.

### Poblaciones especiales

El análisis de la farmacocinética basada en la población de temozolomida reveló que el aclaramiento de temozolomida en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético separado, los perfiles farmacocinéticos del plasma en pacientes con disfunción hepática leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal. Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos; no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1000 mg/m<sup>2</sup> por ciclo en niños y en adultos.

### Datos preclínicos de seguridad

Se realizaron estudios de toxicidad de ciclo único (dosificación de 5 días, 23 días sin tratamiento), de 3 y 6 ciclos en ratas y perros. Los objetivos primarios de toxicidad incluyeron: la médula ósea, el sistema linforreticular, los testículos, el tracto gastrointestinal y, a dosis más altas, que fueron letales para el 60% al 100% de las ratas y perros sometidos a prueba, se produjo la degeneración de la retina. La mayor parte de la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto por los eventos adversos en el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. Sin embargo, debido a que las dosis implicadas en la degeneración retiniana se encontraban en el rango de dosis letales, y no se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, este hallazgo no se consideró de relevancia clínica.

Temozolomida es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. Temozolomida es más tóxico para la rata y el perro que para los humanos, y la dosis clínica se aproxima a la dosis letal mínima en ratas y perros. Las reducciones relacionadas con la dosis en leucocitos y plaquetas parecen ser indicadores sensibles de toxicidad. Se observó una variedad de neoplasmas, incluidos carcinomas mamarios, queratoacantoma de la piel y adenoma de células basales en el estudio de ratas de 6 ciclos, mientras que no se detectaron tumores ni cambios preneoplásicos evidentes en los estudios con perros. Las ratas parecen ser particularmente sensibles a los efectos oncogénicos de temozolomida, con la aparición de los primeros tumores dentro de los 3 meses posteriores a la iniciación de la dosificación. Este período de latencia es muy corto incluso para un agente alquilante.

Los resultados de las pruebas de aberración cromosómica de Ames / salmonella y linfocitos de sangre periférica humana (HPBL) mostraron una respuesta de mutagenicidad positiva.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

TEMODAL debe ser prescrito únicamente por médicos experimentados en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Puede administrarse tratamiento antiemético (Ver "Advertencias especiales y precauciones de uso")

### Posología

#### Pacientes adultos con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme

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

#### *Fase concomitante*

TEMODAL se administra por vía oral a la dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>, una vez por día, durante 42 días, en forma concomitante con la radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 sesiones). No se recomiendan las reducciones de la dosis; no obstante, debe revisarse semanalmente si se demora o interrumpe la administración de temozolomida de acuerdo con criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. Una vez transcurridos los 42 días del período de tratamiento concomitante la dosis de TEMODAL puede continuarse hasta los 49 días si se cumplen 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 según los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC)  $\leq$  Grado 1 (excepto en caso de alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento debe obtenerse un hemograma completo cada semana. La administración de temozolomida debe interrumpirse temporalmente o discontinuarse permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo con los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica mencionados en la **Tabla 1**.

**Tabla 1. Interrupción o discontinuación de la administración de TEMODAL (TEMOZOLOMIDA) durante la fase concomitante de Radioterapia y TEMODAL**

Toxicidad	Interrupción de TEMOZOLOMIDA (a)	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 $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
CTC de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 ó 4

- (a) El tratamiento con temozolomida en la fase concomitante puede continuarse si se cumplen 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 según los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC)  $\leq$  Grado 1 (excepto en caso de alopecia, náuseas y vómitos).

TEMOZOLOMIDA = TEMODAL; CTC = Criterios Comunes de Toxicidad.

#### Fase Adyuvante (Monoterapia)

Cuatro semanas después de haber completado la fase de TEMODAL + Radioterapia, se administra TEMODAL durante un período adicional de 6 ciclos como tratamiento adyuvante. La dosis en el Ciclo 1 (adyuvante) es de  $150 \text{ mg/m}^2$ , una vez por día, durante 5 días, seguida de 23 días sin tratamiento. Al comenzar el Ciclo 2, se aumenta la dosis a  $200 \text{ mg/m}^2$  si el CTC para la toxicidad no hematológica del Ciclo 1 es Grado  $\leq 2$  (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos es  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y el recuento de plaquetas es  $\geq 100 \times 10^9/L$ . Si la dosis no fue incrementada en el Ciclo 2, no debe ser aumentada en los ciclos subsiguientes. Una vez incrementada, la dosificación se mantiene en  $200 \text{ mg/m}^2$  por día durante los primeros cinco días de cada ciclo subsiguiente, excepto si se observa toxicidad. Las reducciones e interrupciones de la dosis durante la fase adyuvante deben aplicarse de acuerdo con las **Tablas 2 y 3**.

Durante el tratamiento debe obtenerse un hemograma completo el día 22 (21 días después de la primera dosis de TEMODAL). La dosis de TEMODAL debe reducirse o discontinuarse de acuerdo con la **Tabla 3**.

**Tabla 2. Niveles de dosificación de TEMODAL durante el tratamiento adyuvante**

Nivel de dosis	Dosis ( $\text{mg/m}^2/\text{día}$ )	Observaciones
-1	100	Disminución 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 de la dosis o discontinuación de TEMODAL durante el tratamiento adyuvante**

Toxicidad	Reducir la dosis de TEMOZOLOMIDA en un nivel (a)	Discontinuar TEMOZOLOMIDA
Recuento absoluto de neutrófilos	$< 1,0 \times 10^9/L$	Ver nota al pie (b)
Recuento de plaquetas	$< 50 \times 10^9/L$	Ver nota al pie (b)
CTC de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas, vómitos)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 (b)

(a) Los niveles de dosis de temozolomida se indican en la **Tabla 2**.

(b) Temozolomida debe discontinuarse si \_

- el nivel de dosis -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) todavía da como resultado una toxicidad inaceptable
- la misma toxicidad no hematológica Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos) reaparece después de la disminución de la dosis.

TEMOZOLOMIDA = TEMODAL; CTC = Criterios Comunes de Toxicidad.

*Pacientes adultos y pediátricos a partir de 3 años de edad o mayores con glioma progresivo o recurrente (glioblastoma multiforme recurrente o astrocitoma anaplásico)*

Un ciclo de tratamiento comprende 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TEMODAL Cápsulas se administra por vía oral, a la dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>, una vez por día, durante los primeros 5 días, seguido de 23 días de interrupción del tratamiento (total 28 días). En pacientes previamente tratados con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m<sup>2</sup>, una vez por día, la que deberá incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> diarios, siempre que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) sea  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , y el recuento de plaquetas sea  $\geq 100 \times 10^9/L$ , en el Día 1 del ciclo siguiente.

La modificación de la dosis de TEMODAL debe basarse en la toxicidad, tomando como referencia los valores más bajos del recuento absoluto de neutrófilos o del recuento de plaquetas.

*Adultos: Melanoma maligno metastásico*

Para pacientes con melanoma maligno metastásico la dosis recomendada es de 200 mg/m<sup>2</sup>, una vez al día, por 5 días cada ciclo de 28 días.

*Pacientes pediátricos: glioblastoma multiforme recurrente o astrocitoma anaplásico*

En pacientes de 3 años de edad o mayores, TEMODAL se administra por vía oral, a la dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>, una vez por día, durante cinco días, en ciclos de 28 días. Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia o irradiación craneoespinal deben recibir una dosis inicial de 150 mg/m<sup>2</sup>, una vez por día, durante cinco días, la que deberá aumentarse a 200 mg/m<sup>2</sup>, una vez por día, en el ciclo siguiente, en caso de no presentarse toxicidad hematológica.

En pacientes con glioblastoma multiforme recurrente/astrocitoma anaplásico o melanoma metastásico, se puede continuar con TEMODAL hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 2 años.

*Poblaciones especiales*

*Pacientes pediátricos*

En pacientes de edad igual o superior a tres años, solo debe usarse temozolomida en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada (ver "Advertencias especiales y precauciones de uso" y "Propiedades farmacodinámicas"). La seguridad y eficacia de temozolomida en niños menores de 3 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

*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 C 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 grave o cualquier grado de disfunción renal. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar temozolomida a estos pacientes.

*Pacientes de edad avanzada*

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de temozolomida no se ve afectado por la edad. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) parecen tener un aumento en el riesgo de neutropenia y trombocitopenia (Ver "Advertencias especiales y precauciones de uso").

#### Forma de administración

##### **TEMODAL Cápsulas**

Las cápsulas de **TEMODAL** deben ser administradas en ayunas. Las cápsulas deben ser tragadas enteras con un vaso de agua y no deben ser abiertas ni masticadas. Si se producen vómitos luego de una administración, no se debe administrar una segunda dosis ese día.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes (Ver "Fórmula")

Hipersensibilidad a la dacarbacina (DTIC).

Mielosupresión severa (Ver "Advertencias especiales y precauciones de uso")

**TEMODAL** está contraindicado en mujeres embarazadas, que pretenden quedar embarazadas o en período de lactancia

#### **ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO**

##### Infeción oportunista y reactivación de infecciones

Se han observado infecciones oportunistas (tales como Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y reactivación de infecciones (tales como VHB, CMV) durante la administración de temozolomida (Ver "Reacciones adversas").

##### Meningoencefalitis herpética

En el uso post-comercialización, se han observado casos de meningoencefalitis herpética (incluyendo casos fatales), en pacientes recibiendo temozolomida en combinación con radioterapia, incluyendo casos de administración concomitante de esteroides.

##### Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Los pacientes que recibieron tratamiento concomitantemente con TEMODAL y radioterapia en un ensayo piloto realizado para el esquema posológico prolongado de 42 días, demostraron presentar un particular riesgo de desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, está indicada la profilaxis contra PCP en todos los pacientes que reciban en forma concomitante TEMODAL y radioterapia en un régimen de 42 días (con un máximo de 49 días), independientemente del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de grado  $\leq 1$ .

Cuando la temozolomida se administra durante un régimen posológico prolongado, la ocurrencia de neumonía por PCP puede ser mayor. No obstante, todos los pacientes tratados con temozolomida, particularmente aquellos que reciben esteroides, deben ser observados cuidadosamente en lo que se refiere al desarrollo de neumonía por PCP, independientemente del régimen. Se han reportado casos de falla respiratoria fatal en pacientes que recibieron temozolomida, en particular en combinación con dexametasona u otros esteroides.

##### VHB

Se ha reportado la reactivación de hepatitis por virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos fatal. Se debe consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología positiva contra la hepatitis B (incluidos aquellos con enfermedad activa). Durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados y manejados apropiadamente.



### Hepatotoxicidad

Se ha reportado lesión hepática, incluyendo insuficiencia hepática fatal, en pacientes tratados con temozolomida (ver "Efectos adversos"). Pruebas basales de la función hepática deben realizarse antes del inicio del tratamiento. Si es anormal, los médicos deben evaluar el beneficio / riesgo antes de iniciar la temozolomida, incluyendo la posibilidad de insuficiencia hepática mortal. Para pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas de función hepática deben repetirse en la mitad de ese ciclo. Para todos los pacientes, las pruebas de función hepática deben chequearse después de cada ciclo de tratamiento. Para los pacientes con anomalías significativas de la función hepática, los médicos deben evaluar el beneficio / riesgo de continuar el tratamiento. La toxicidad hepática puede ocurrir varias semanas o más después del último tratamiento con temozolomida.

### Neoplasias malignas

También se han observado muy raramente casos de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide (Ver "Efectos adversos").

### Terapia antiemética

Las náuseas y vómitos se asocian muy frecuentemente con temozolomida.

Se puede administrar terapia antiemética antes o a continuación de temozolomida.

### Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de la fase concomitante, y se recomienda encarecidamente 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.

### Parámetros de laboratorio

Los pacientes tratados con temozolomida pueden experimentar mielosupresión, incluida pancitopenia prolongada, que puede dar lugar a anemia aplásica, que en algunos casos ha resultado en un desenlace fatal. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados con la anemia aplásica, que incluyen carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprima, complica la evaluación. Previo a la administración de la dosis, se deberá cumplir con los siguientes parámetros de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ . Se debe obtener un hemograma completo el Día 22 (21 días después de administrada la primera dosis), o dentro de las 48 horas de esa fecha, y semanalmente hasta que el ANC esté por encima de  $1,5 \times 10^9/L$  y el recuento de plaquetas exceda de  $100 \times 10^9/L$ . Si durante cualquier ciclo el ANC cae a  $< 1,0 \times 10^9/L$ , o el recuento de plaquetas es  $< 50 \times 10^9/L$ , al siguiente ciclo se deberá reducir la dosis en un nivel (ver sección "Posología y modo de administración"). Los niveles de dosis incluyen  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  y  $200 \text{ mg/m}^2$ . La menor dosis recomendada es  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### Población pediátrica

#### *Astrocitoma anaplásico/glioblastoma multiforme:*

No se dispone de experiencia clínica con el empleo de temozolomida en niños menores de 3 años. La experiencia en niños mayores (más de 3 años de edad) y adolescentes con glioma es muy limitada (ver secciones "Posología y modo de administración" y "Propiedades farmacodinámicas").

### *Melanoma:*

No hay experiencia clínica en pacientes menores de 18 años de edad.

### Pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada parecen tener un riesgo más alto de presentar neutropenia y trombocitopenia, en comparación con los más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener especial cuidado cuando se administra temozolomida en pacientes de edad avanzada.

### Pacientes varones

Debe advertirse a los hombres que vayan a ser tratados con temozolomida que eviten dejar embarazada a su pareja durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar el mismo y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento (Ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

### Lactosa

TEMODAL cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con raros trastornos hereditarios de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de total o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

### Sodio

TEMODAL contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, es decir, esencialmente "libre de sodio".

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Temozolomida tiene poca influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a la fatiga y la somnolencia (ver "Reacciones adversas").

## **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

### Embarazo

No se dispone de datos en mujeres embarazadas. En los ensayos preclínicos, realizados en ratas y conejos que recibieron 150 mg/m<sup>2</sup> de temozolomida, se demostró teratogenicidad y/o toxicidad fetal (Ver "Datos de seguridad preclínica"). TEMODAL no debe administrarse a mujeres embarazadas. Las pacientes femeninas y las parejas femeninas de pacientes masculinos deben evitar el embarazo durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la finalización del mismo. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, se debe informar al paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

### Lactancia

No se sabe si temozolomida se excreta en la leche humana; por lo tanto, se deberá tomar la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la terapia con temozolomida.

### Mujeres en edad fértil

Debe advertirse a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces para evitar el embarazo mientras reciban temozolomida.

### Fertilidad masculina

Temozolomida puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, a los hombres que están siendo tratados se les debe aconsejar no generar un embarazo hasta 6 meses después de recibir la última dosis y buscar asesoramiento sobre crioconservación de esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con temozolomida.

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

En un estudio fase I, la administración de temozolomida con ranitidina, no resultó en alteraciones en la absorción de temozolomida o en la exposición a su metabolito activo MTIC.

La administración de temozolomida con los alimentos generó una disminución del 33% de la  $C_{max}$  y una disminución del 9% del área bajo la curva (AUC).

Como no se puede excluir que el cambio de  $C_{max}$  sea clínicamente significativo, TEMODAL debe administrarse sin alimentos.

Basado en un análisis farmacocinético en estudios de fase III, la administración concomitante de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> o fenobarbital, no alteró la depuración de temozolomida. La coadministración de ácido valpróico estuvo asociada con una disminución pequeña, pero estadísticamente significativa, de la depuración de temozolomida.

No se han realizado estudios para determinar el efecto de temozolomida sobre el metabolismo o la eliminación de otros medicamentos. Sin embargo, dado que temozolomida no experimenta un metabolismo hepático y presenta una baja unión a proteínas, es poco probable que afecte la farmacocinética de otros medicamentos (ver "Farmacocinética").

El empleo de temozolomida en combinación con otros agentes mielosupresores puede incrementar la probabilidad de que ocurra mielosupresión.

### Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado solamente en adultos.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

### Experiencia de ensayos clínicos

En pacientes tratados con temozolomida en estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron: náuseas, vómitos, constipación, anorexia, cefalea, fatiga, convulsiones y erupción. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se notificaron con frecuencia; la frecuencia de los resultados de laboratorio de Grado 3-4 se presenta después de la Tabla 4.

Para los pacientes con glioma recurrente o progresivo, las náuseas (43%) y los vómitos (36%) fueron generalmente de Grado 1 o 2 (0 - 5 episodios de vómitos en 24 horas) y fueron autolimitados o fácilmente controlados con terapia antiemética estándar. La incidencia de náuseas y vómitos intensos fue del 4%.

### Lista tabulada de efectos adversos

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y en los reportes de uso post-marketing de temozolomida se listan en la Tabla 4. Estos efectos adversos se clasifican según la Clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen

según la siguiente convención: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy rara ( $< 1/10.000$ ); Desconocido (no estimable con la información disponible). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuente:	Infecciones, herpes zoster, faringitis <sup>a</sup> , candidiasis oral
Poco frecuente:	Infección oportunista (incluyendo PCP), sepsis <sup>†</sup> , meningoencefalitis herpética <sup>†</sup> , infección por CMV, reactivación de CMV, virus de la hepatitis B <sup>†</sup> , herpes simplex, infección, reactivación de la infección, infección de herida, gastroenteritis <sup>b</sup>
<b>Neoplasia benigna, maligna, y no específica</b>	
Poco frecuente:	Síndrome mielodisplásico (MDS), neoplasias malignas secundarias, incluyendo leucemia mieloide
<b>Desórdenes sanguíneos y del Sistema linfático</b>	
Frecuente:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuente:	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica <sup>†</sup> , pancitopenia, petequias
<b>Desórdenes del sistema inmune</b>	
Frecuente:	Reacción alérgica
Poco frecuente:	Anafilaxis
<b>Desórdenes endócrinos</b>	
Frecuente:	Cushingoide <sup>c</sup>
Poco frecuente:	Diabetes insípida
<b>Desórdenes del metabolismo y la nutrición</b>	
Muy frecuente:	Anorexia
Frecuente:	Hiper glucemia
Poco frecuente:	Hipokalemia, aumento de fosfatasa alcalina
<b>Desórdenes psiquiátricos</b>	
Frecuente:	Agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio
Poco frecuente:	Trastorno de conducta, labilidad emocional, alucinaciones, apatía
<b>Desórdenes del sistema nervioso</b>	
Muy frecuente:	Convulsiones, hemiparesia, afasia/disfasia, cefalea
Frecuente:	Ataxia, alteración del equilibrio, alteración cognitiva, alteración de la concentración, disminución de la conciencia, mareos, hipoestesia, alteración de la memoria, trastorno neurológico, neuropatía <sup>d</sup> , parestesia, somnolencia, trastorno del habla, alteración del gusto, temblor
Poco frecuente:	Estado epiléptico, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, parosmia, alteración de la marcha, hiperestesia, alteración sensorial, coordinación anormal
<b>Desórdenes visuales</b>	
Frecuente:	Hemianopsia, visión borrosa, trastornos de la visión <sup>e</sup> , defectos del campo visual, diplopía, dolor en los ojos
Poco frecuente:	Agudeza visual reducida, ojos secos

<b>Desórdenes auditivos y del laberinto</b>	
Frecuente:	Sordera <sup>a</sup> , vértigo, acúfenos, dolor de oído <sup>g</sup>
Poco frecuente:	Deficiencia auditiva, hiperacusia, otitis media
<b>Desórdenes cardíacos</b>	
Poco frecuente:	Palpitación
<b>Desórdenes vasculares</b>	
Frecuente:	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión
Poco frecuente:	Hemorragia cerebral, rubor, sofocos
<b>Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Frecuente:	Neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria superior
Poco frecuente:	Falla respiratoria <sup>†</sup> , neumonitis/neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, congestión nasal
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>	
Muy frecuente:	Diarrea, constipación, náuseas, vómitos
Frecuente:	Estomatitis, dolor abdominal <sup>h</sup> , dispepsia, disfagia
Poco frecuente:	Distensión abdominal, incontinencia fecal, desórdenes gastrointestinales, hemorroides, boca seca
<b>Desórdenes hepatobiliares</b>	
Poco frecuente:	Insuficiencia hepática <sup>†</sup> , lesión hepática, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia
<b>Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuente:	Erupción, alopecia
Frecuente:	Eritema, piel seca, prurito
Poco frecuente:	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, exfoliación de la piel, reacción de fotosensibilidad, urticaria, exantema, dermatitis, aumento de la sudoración, pigmentación anormal
Desconocido	Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<b>Desórdenes musculo-esqueléticos y del tejido conectivo</b>	
Frecuente:	Miopatía, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor musculo-esquelético, mialgia
<b>Desórdenes renales y urinarios</b>	
Frecuente:	Frecuencia de micción, incontinencia urinaria
Poco frecuente:	Disuria
<b>Desórdenes del Sistema reproductivo y de la mama</b>	
Poco frecuente:	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mamas, impotencia
<b>Desórdenes generales y del sitio de administración</b>	
Muy frecuente:	Fatiga
Frecuente:	Fiebre, síntomas similares a los de la gripe, astenia, malestar, dolor, edema, edema periférico <sup>i</sup>
Poco frecuente:	Estado agravado, escalofríos, edema facial, decoloración de la lengua, sed, trastornos dentales
<b>Investigaciones</b>	

Frecuente:	Elevación de enzimas hepáticas <sup>j</sup> , disminución de peso, aumento de peso
Poco frecuente:	Aumento de gama-glutamyltransferasa
<b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento</b>	
Frecuente:	Lesión por radiación <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Incluye faringitis, faringitis nasofaríngea, faringitis estreptocócica

<sup>b</sup> Incluye gastroenteritis, gastroenteritis viral

<sup>c</sup> Incluye cushingoide, síndrome de cushing

<sup>d</sup> Incluye neuropatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica

<sup>e</sup> Incluye discapacidad visual, trastorno ocular

<sup>f</sup> Incluye sordera, sordera bilateral, sordera neurosensorial, sordera unilateral

<sup>g</sup> Incluye dolor de oído, molestias en los oídos

<sup>h</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, malestar abdominal

<sup>i</sup> Incluye edema periférico, hinchazón periférica

<sup>j</sup> Incluye aumento de la prueba de función hepática, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas

<sup>k</sup> Incluye lesión por radiación, lesión cutánea por radiación

<sup>†</sup> Incluyendo casos con desenlace fatal

#### Pacientes adultos con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme

##### *Resultados de laboratorio*

Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), una reconocida toxicidad dosis limitante para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido temozolomida. Cuando las anomalías de laboratorio y los eventos adversos se combinaron a lo largo de las fases de tratamiento concomitante y adyuvante, en el 8% de los pacientes se observaron anomalías de los neutrófilos Grado 3 ó Grado 4, incluyendo eventos neutropénicos. En el 14% de los pacientes que recibieron temozolomida se observaron anomalías plaquetarias Grado 3 ó Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos.

#### Glioma maligno progresivo o recurrente (astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme), o melanoma maligno

##### *Resultados de laboratorio*

En pacientes adultos, la mielosupresión fue común con trombocitopenia de grado 3 o 4 y se observó neutropenia en el 19% y el 17% de los pacientes tratados respectivamente por glioma y el 20% y el 22%, respectivamente, de pacientes con melanoma metastásico. Esto condujo a la hospitalización y/o interrupción de TEMODAL en 8% y 4% respectivamente de pacientes con glioma y 3% y 1,3%, respectivamente, de aquellos con melanoma. La mielosupresión fue predecible (generalmente en los primeros ciclos, con el punto más bajo entre los días 21 y 28), y la recuperación fue rápida, por lo general en 1-2 semanas. No se observó evidencia de mielosupresión acumulada. Pancitopenia, leucopenia y anemia también han sido reportadas. También se ha informado linfopenia.

La presencia de trombocitopenia puede aumentar el riesgo de hemorragia y la presencia de neutropenia o leucopenia puede aumentar el riesgo de infección.

##### *Género*

En un análisis farmacocinético de la población de la experiencia de ensayos clínicos, hubo 101 mujeres y 169 hombres para los que se disponía de datos de recuentos de neutrófilos y 110 mujeres y 174 hombres para los que se disponía de datos de plaquetas. Hubo mayores tasas de neutropenia de grado 4 (ANC <0,5 x 10<sup>9</sup>/l), 12% frente a 5% y trombocitopenia (<20 x 10<sup>9</sup>/l), 9% frente a 3%, en mujeres frente a hombres en el primer ciclo de terapia. En un conjunto de 400 datos recurrentes de glioma, se produjo neutropenia de grado 4 en 8% de mujeres frente a 4% de hombres y trombocitopenia de grado 4 en 8% de mujeres frente a 3% de hombres en el primer ciclo de terapia. En

un estudio de 288 sujetos con glioblastoma multiforme diagnosticado recientemente, se produjo neutropenia de grado 4 en 3% de mujeres frente a 0% de hombres y trombocitopenia de grado 4 en 1% de mujeres frente a 0% de hombres en el primer ciclo de terapia.

#### Población pediátrica

Temozolomida oral se ha estudiado en pacientes pediátricos (de 3 a 18 años) con glioma recurrente del tallo cerebral o astrocitoma recurrente de alto grado, en un régimen que se administra diariamente durante 5 días cada 28 días. Aunque los datos son limitados, se espera que la tolerancia en los niños sea la misma que en los adultos. La seguridad de temozolomida en niños menores de 3 años no ha sido establecida.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1.000 y 1.250 mg/m<sup>2</sup> (dosis total por ciclo durante 5 días). La toxicidad limitante de la dosis fue hematológica y se comunicó con cualquier nivel de dosis, pero se espera que sea más grave con las dosis más altas. Un paciente recibió una sobredosis de 10.000 mg (dosis total por ciclo de 5 días) y los efectos adversos comunicados fueron pancitopenia, pirexia, fallo multiorgánico y muerte. Existen comunicaciones de pacientes que han recibido la dosis recomendada por más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días); los efectos adversos comunicados incluyeron supresión de la médula ósea, con o sin infección, en algunos casos severa y prolongada, que culminaron con la muerte. En caso de sobredosis, es necesario efectuar una evaluación hematológica. Instituir medidas generales de sostén de acuerdo a los requerimientos.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694.**

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

#### **PRESENTACIONES**

**TEMODAL Cápsulas** de 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg y 250 mg: Envases conteniendo 5 o 20 cápsulas.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

**TEMODAL Cápsulas:** Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.656.

#### **TEMODAL Cápsulas**

Fabricado por: **Orion Pharma**, Tengströminkatu 6-8, Fin-20360 Turku, Finlandia.

INDUSTRIA FINLANDESA.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: MAY/2021

7365-ARG-2018-018059-PC-PPI

EMA/H/C/000229/IB/0090

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**TEMODAL®**

**TEMOZOLOMIDA**



Cápsulas, 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg. Vía de administración oral

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**Lea este prospecto cuidadosamente antes que usted comience a tomar este medicamento**

- Este prospecto contiene información concisa sobre el medicamento. Si tiene dudas, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha indicado sólo para usted. Nunca se lo dé a nadie más. Puede causarles daño, aun si su condición médica es similar a la suya.
- Este medicamento no está indicado para niños menores de 3 años de edad, ya que no hay información relacionada al uso en pacientes menores de 3 años de edad. Los datos sobre niños mayores de 3 años son limitados.

**1. ¿QUÉ ES TEMODAL Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

**1.1 Qué es TEMODAL?**

TEMODAL contiene un medicamento llamado temozolomida. Este medicamento es un agente antitumoral para el tratamiento de formas específicas de tumores cerebrales.

TEMODAL pertenece a un grupo de medicamentos llamados medicamentos citotóxicos o quimioterápicos.

Grupo terapéutico: preparación antineoplásica.

**1.2 Para qué se utiliza TEMODAL?**

TEMODAL está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos que padecen glioblastoma multiforme (una forma específica de tumor cerebral) recién diagnosticado en un tratamiento combinado con radiación y posteriormente como único tratamiento;
- Niños mayores de 3 años, adolescentes y adultos con glioma maligno como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico (formas específicas de tumores cerebrales), que muestra recurrencia o progresión después del tratamiento estándar;
- Como tratamiento de primera línea para pacientes adultos con melanoma maligno metastásico avanzado.

**2. ANTES DE TOMAR TEMODAL**

**2.1 No utilice TEMODAL si:**

- es sensible (alérgico) a la temozolomida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- ha tenido una reacción alérgica a la dacarbazina (un medicamento contra el cáncer a veces llamado DTIC). Los signos de reacción alérgica incluyen picazón, dificultad para respirar o sibilancias en el pecho, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta.
- ciertos tipos de células sanguíneas se reducen severamente (mielosupresión), como el recuento de glóbulos blancos y el recuento de plaquetas. Estas células sanguíneas son importantes para combatir las infecciones y para la adecuada coagulación de la sangre. Su médico controlará su sangre para asegurarse de que tiene suficiente de estas células antes de comenzar el tratamiento.
- está embarazada o amamantando.

**2.2 Advertencias especiales y precauciones relativas al uso de TEMODAL**

Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar TEMODAL,

- ya que debe ser observado de cerca por el desarrollo de una forma seria de infección de pecho llamada Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Si usted es un paciente recién diagnosticado (glioblastoma multiforme), puede estar recibiendo TEMODAL durante 42 días en combinación con radioterapia. En este caso, su médico también le recetará medicamentos para ayudarlo a prevenir este tipo de neumonía (PCP).

- si alguna vez tuvo o podría tener una infección por hepatitis B. Esto es porque TEMODAL podría causar que la hepatitis B vuelva a activarse, lo que puede ser fatal en algunos casos. Los pacientes serán examinados cuidadosamente por su médico para detectar signos de esta infección antes de comenzar el tratamiento.
- si tiene bajos recuentos de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos y plaquetas, o problemas de coagulación de la sangre antes de comenzar el tratamiento, o si los desarrolla durante el tratamiento. Su médico puede decidir reducir la dosis, interrumpir, detener o cambiar su tratamiento. Es posible que también necesite otros tratamientos. En algunos casos, puede ser necesario suspender el tratamiento con TEMODAL. Su sangre se analizará con frecuencia durante el tratamiento para controlar los efectos secundarios de TEMODAL en sus células sanguíneas.
- ya que puede tener un bajo riesgo de otros cambios en las células sanguíneas, incluida la leucemia.
- si tiene náuseas (malestar estomacal) y / o vómitos, que son efectos secundarios muy comunes de TEMODAL (ver sección 4), su médico puede prescribirle un medicamento (un antiemético) para ayudar a prevenir el vómito. Si vomita con frecuencia antes o durante el tratamiento, pregúntele a su médico cuál es el mejor momento para tomar TEMODAL hasta que el vómito esté bajo control. Si vomita después de tomar su dosis, no tome una segunda dosis el mismo día.
- si desarrolla fiebre o síntomas de una infección, contacte a su médico de inmediato.
- si tiene más de 70 años de edad, podría ser más propenso a infecciones, moretones o sangrado.
- Si tiene problemas hepáticos o renales, es posible que deba ajustar su dosis de TEMODAL.
- Cuando se utiliza el medicamento, existe el riesgo de daño hepático, incluida la insuficiencia hepática que puede ser potencialmente mortal. Por lo tanto, es necesario realizar pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento con TEMODAL.

### **2.3 Interacciones con otros medicamentos**

**Si está tomando o ha tomado otros medicamentos recientemente, incluso medicamentos sin receta o suplementos nutricionales, debe comunicárselo al médico tratante o farmacéutico.**

Informe especialmente a su médico o farmacéutico si está tomando: otros medicamentos utilizados para tratar el cáncer, otros mielosupresores o ácido valpróico.

### **2.4 Toma de TEMODAL con alimentos y bebidas**

Tome las cápsulas con el estómago vacío; por ejemplo, al menos una hora antes de planear desayunar. Trague la (s) cápsula (s) entera (s) con un vaso de agua.

### **2.5 Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Esto se debe a que no debe tratarse con TEMODAL durante el embarazo a menos que su médico lo indique claramente. Las pacientes femeninas y las parejas femeninas de los pacientes masculinos deben evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 6 meses después de la finalización del tratamiento.

**Los pacientes varones y mujeres** que toman TEMODAL deben tomar precauciones anticonceptivas eficaces (ver también "Fertilidad masculina" a continuación).

Debe dejar de amamantar mientras recibe tratamiento con TEMODAL.

## **Fertilidad masculina**

TEMODAL puede causar infertilidad permanente. Los pacientes masculinos deben usar un método anticonceptivo eficaz y no procrear un niño por hasta 6 meses después de suspender el tratamiento. Se recomienda buscar asesoramiento sobre la conservación de los espermatozoides antes del tratamiento.

## **2.6 Conducción y manejo de maquinaria**

TEMODAL puede hacer que te sientas cansado o somnoliento. En este caso, no maneje ni utilice herramientas o máquinas, ni ande en bicicleta hasta que vea cómo le afecta este medicamento (ver sección 4).

## **2.7 Información importante sobre algunos ingredientes de TEMODAL**

### **TEMODAL contiene lactosa**

Este medicamento contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

### **TEMODAL contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, es decir esencialmente "libre de sodio".

## **2.8 Niños y adolescentes**

No administre este medicamento a niños menores de 3 años porque no se ha estudiado su uso en esta población. TEMODAL está destinado al tratamiento de niños a partir de los 3 años de edad para diferentes formas de tumores cerebrales (como el glioblastoma multiforme o el astrocitoma anaplásico), que muestran recurrencia o progresión después de la terapia estándar. No obstante, la información en niños mayores de 3 años es limitada.

## **3 CÓMO DEBE USAR TEMODAL**

Siempre tome TEMODAL exactamente como su médico le haya indicado. Es muy importante consultar con su médico o farmacéutico si no está seguro. Los errores en la forma de tomar este medicamento pueden tener consecuencias graves para la salud.

### **No exceda la dosis recomendada.**

### **La administración de este medicamento no está destinada para bebés y niños menores de 3 años de edad.**

Su médico decidirá la dosis exacta de TEMODAL que debe tomar, de acuerdo con su tamaño corporal (altura, peso) y si usted ha recibido o no tratamiento de quimioterapia en el pasado. Se le puede solicitar que tome otro medicamento antes o después de tomar TEMODAL para prevenir o controlar las náuseas y los vómitos.

### **Cómo tomar el medicamento (para todos los pacientes):**

#### **TEMODAL Cápsulas**

Tome la dosis TEMODAL indicada una vez al día con el estómago vacío, por ejemplo, al menos una hora antes del desayuno. Es preferible tomar la dosis a la misma hora todos los días. Trague la cápsula entera con un vaso de agua.

No abra, aplaste o mastique la cápsula. TEMODAL pertenece a un grupo de medicamentos llamados citotóxicos o medicamentos quimioterápicos. Si la cápsula es abierta, esto crea un riesgo por exposición indebida de la droga por inhalación o contacto con la piel o las membranas mucosas. Para reducir este riesgo de exposición indebida a TEMODAL, las cápsulas no deben ser abiertas. Si la cápsula está dañada, evite el contacto del polvo de la cápsula con la piel y las membranas mucosas (ojos, nariz) (ver sección 2). En caso de contacto con el polvo, debe lavarse las manos.

Dependiendo de la dosis que se le indique, es posible que deba tomar más de una cápsula a la vez y es posible que deba tragar las cápsulas de diferentes dosis (dosis: la cantidad de ingrediente activo en la cápsula, en miligramos). El color de la tapa de la cápsula y la escritura en las cápsulas es diferente para cada concentración (ver detalles en la tabla a continuación).

<u>Concentración</u>	<u>Color de la tapa</u>
Cápsulas TEMODAL 5 mg	Verde
Cápsulas TEMODAL 20 mg	Amarillo
Cápsulas TEMODAL 100 mg	Rosa
Cápsulas TEMODAL 140 mg	Azul
Cápsulas TEMODAL 180 mg	Naranja
Cápsulas TEMODAL 250 mg	Blanco

Debe asegurarse de comprender completamente y recordar lo siguiente:

- cuántas cápsulas necesita tomar cada día para la dosis indicada. Pídale a su médico o farmacéutico que se lo dé por escrito (incluyendo el color de las cápsulas).
- qué días son sus días de dosificación, o sea: los días que debe tomar su medicamento.

Revise la dosis con su médico cada vez que comience un nuevo ciclo, ya que puede ser diferente a la del ciclo anterior.

#### **Pruebas y seguimiento**

Durante el curso del tratamiento, debe someterse a análisis de sangre con frecuencia para controlar el estado de sus células sanguíneas.

Además, se realizará una prueba de función hepática antes y durante el curso del tratamiento, ya que existe un riesgo de daño hepático que incluso puede poner en peligro la vida (ver también la sección 2).

En caso de vómitos después de tomar el medicamento, no tome otra dosis ese mismo día.

#### **Si accidentalmente toma una dosis mayor de la que debía**

Si usted toma accidentalmente más TEMODAL de la dosis indicada, póngase en contacto con su médico de inmediato.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694.**

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

#### **Si se olvidó de tomar TEMODAL**

Tome la dosis omitida lo antes posible durante el mismo día. Si ha pasado un día completo, consulte con su médico. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada, a menos que su médico se lo indique.

**¡No tome medicinas en la oscuridad! Verifique la etiqueta y la dosis cada vez que tome su medicamento. Use gafas si las necesita.**

**Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.**

#### **4. EFFECTOS ADVERSOS**

Como todos los medicamentos, TEMODAL puede causar efectos secundarios en algunos de los usuarios. No se alarme al leer esta lista de efectos adversos, usted puede no sufrir ninguno de ellos.

Contacte con su médico **de inmediato** si tiene alguno de los siguientes:

- una reacción alérgica (hipersensibilidad) grave (urticaria, sibilancias en el pecho u otra dificultad para respirar),
- sangrado incontrolado,
- convulsiones,
- fiebre,
- escalofríos,
- dolor de cabeza severo que no desaparece.

El tratamiento TEMODAL puede causar una reducción en ciertos tipos de células sanguíneas. Esto puede causarle un aumento de hematomas o sangrado, anemia (falta de glóbulos rojos), fiebre y resistencia reducida a las infecciones. La reducción en el conteo de células sanguíneas generalmente es de corta duración.

En algunos casos, puede prolongarse y conducir a una forma muy grave de anemia (anemia aplásica). Su médico controlará su sangre regularmente para detectar cualquier cambio y decidirá si se necesita algún tratamiento específico. En algunos casos, su dosis de TEMODAL se reducirá o se interrumpirá el tratamiento.

A continuación, se listan otros efectos adversos que han sido reportados:

**Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:**

- pérdida de apetito, dificultad para hablar, dolor de cabeza
- vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento
- erupción cutánea, caída del cabello
- cansancio

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:**

- infecciones, infecciones orales- número reducido de células sanguíneas (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia)
- reacción alérgica
- aumento de azúcar en sangre
- deterioro de la memoria, depresión, ansiedad, confusión, incapacidad para conciliar el sueño o permanecer dormido
- coordinación y equilibrio deteriorados
- dificultad para concentrarse, cambios en el estado mental o el estado de alerta, olvido
- mareos, alteraciones de las sensaciones, hormigueo, temblores, gusto anormal
- pérdida parcial de la visión, visión anormal, visión doble, ojos dolorosos
- sordera, zumbido en los oídos, dolor de oído
- coágulo de sangre en los pulmones o las piernas, presión arterial alta
- neumonía, dificultad para respirar, bronquitis, tos, inflamación de los senos nasales
- dolor de estómago o abdominal, malestar estomacal / acidez, dificultad para tragar
- piel seca, picazón
- daño muscular, debilidad muscular, dolores y molestias musculares
- articulación dolorosa, dolor de espalda

- micción frecuente, dificultad para retener la orina
- fiebre, síntomas similares a los de la gripe, dolor, malestar, resfriado o gripe
- retención de líquidos, piernas hinchadas
- elevaciones de las enzimas hepáticas
- pérdida de peso, aumento de peso
- lesión por radiación

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:**

- infecciones cerebrales (meningoencefalitis herpética), incluidos casos mortales
- infecciones de heridas
- infecciones por citomegalovirus nuevas o reactivadas
- reactivación de infecciones por el virus de la hepatitis B
- cánceres secundarios, incluida la leucemia
- recuento reducido de células sanguíneas (pancitopenia, anemia, leucopenia)
- manchas rojas debajo de la piel
- diabetes insípida (los síntomas incluyen aumento de la micción y sensación de sed), nivel bajo de potasio en sangre
- cambios de humor, alucinaciones
- parálisis parcial, cambio en su sentido del olfato
- discapacidad auditiva, infección del oído medio
- palpitaciones (cuando puede sentir los latidos de su corazón), sofocos
- estómago hinchado, dificultad para controlar las deposiciones, hemorroides, sequedad de boca
- hepatitis y lesión del hígado (incluida insuficiencia hepática mortal), colestasis, aumento de bilirrubina
- ampollas en el cuerpo o en la boca, descamación de la piel, erupción cutánea, enrojecimiento doloroso de la piel, erupción grave con hinchazón de la piel (incluidas las palmas de las manos y las plantas de los pies)
- aumento de la sensibilidad a la luz solar, urticaria (ronchas), aumento de la sudoración, cambio en el color de la piel
- dificultad para orinar
- sangrado vaginal, irritación vaginal, períodos menstruales abundantes o ausentes, dolor de mamas, impotencia sexual
- escalofríos, hinchazón de la cara, decoloración de la lengua, sed, alteraciones de los dientes
- ojos secos

**Si aparece un efecto adverso, si alguno de los efectos adversos se agrava o si sufre un efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte a su médico.**

**¿Dónde puedo obtener más información sobre TEMODAL?**

Puede obtener más información de su médico o farmacéutico, quienes cuentan con información más detallada.

**5. CÓMO CONSERVAR TEMODAL**

**TEMODAL Cápsulas:** Conservar a temperatura inferior a 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en la etiqueta y el estuche.

**¿Cuáles son los componentes de TEMODAL?**

- **TEMODAL Cápsulas**

Componente activo: temozolomida.

Componentes inactivos: lactosa anhidra, dióxido de silicio coloidal, glicolato de almidón sódico, ácido tartárico, ácido esteárico.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:*

***<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234***

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.656.

**TEMODAL Cápsulas**

Fabricado por: **Orion Pharma**, Tengströminkatu 6-8, Fin-20360 Turku, Finlandia.

INDUSTRIA FINLANDESA.

**Presentaciones:**

Envases conteniendo 5 cápsulas

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. **[www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)**

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

**¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?**

Este prospecto se revisó por última vez: MAY/2021

7365-ARG-2018-018059

EMA/H/C/000229/IB/0090