

**TEMODAL® 20 mg CÁPSULAS**

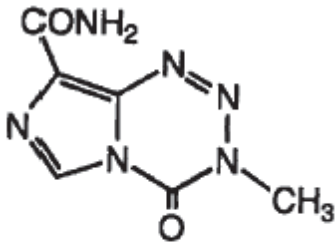
(Temozolomida)

**TEMODAL® 100 mg CÁPSULAS**

(Temozolomida)

**1. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO**

Temozolomida (SCH 52365), el ingrediente activo de TEMODAL, es un derivado de la imidazotetrazina. Su nombre químico es 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-as-tetrazina-8-carboxamida. El peso molecular es 194.15, la fórmula molecular es  $C_6H_6N_6O_2$  y la fórmula estructural es:



Temozolamida

La molécula de Temozolomida es estable a pH ácido (<5) y por tanto puede ser administrada por vía oral. La Temozolomida es hidrolizada rápidamente a la 5-(3-metiltriazen-1-il)imidazol-4-carboxamide (MTIC) activa, a valores de pH neutro, donde la hidrólisis ocurre aún más rápidamente a un pH alcalino.

**Cápsulas de TEMODAL**

Cada cápsula de TEMODAL contiene 20 o 100 mg de Temozolomida, un cuerpo de cápsula duro, blanco, opaco, con una tapa coloreada y está impreso con tinta blanca. Los excipientes se enumeran abajo.

TEMODAL 20 mg: cuerpo opaco blanco con una tapa amarilla opaca. La concha de la cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio, lauril sulfato de sodio y óxido de hierro amarillo y está impresa con tinta farmacéutica negra, que contiene laca, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, glicol de propileno, agua, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro.

TEMODAL 100 mg: cuerpo opaco blanco con una tapa rosada opaca. La concha de la cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio, lauril sulfato de sodio y óxido de hierro rojo y está impresa con tinta farmacéutica negra, que contiene laca, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, glicol de propileno, agua, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro.

Este producto contiene lactosa en su composición.

**INFORMACIÓN PRECLÍNICA**

La Temozolomida sufre una conversión no enzimática rápida a pH fisiológico hasta el compuesto activo, MTIC. Se piensa que la citotoxicidad del MTIC es debida principalmente a la alquilación en la posición  $O_6$  de la guanina con una alquilación adicional que ocurre también en la posición  $N_7$ . Se piensa que las lesiones citotóxicas que se desarrollan sucesivamente incluyen la reparación anormal del aducto metílico.

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad con dosis únicas de Temozolomida en ratones, ratas y perros. Dosis estimadas DL50 por vía oral fueron moderadamente mayores en la rata (aproximadamente 1900 mg/m<sup>2</sup>) que en el ratón (aproximadamente 1000 mg/m<sup>2</sup>). La dosis letal mínima en los perros fue 600 mg/m<sup>2</sup>. En los estudios con dosis únicas, los signos clínicos de toxicidad y las muertes estaban generalmente retrasadas, reflejando una toxicidad retardada para los tejidos que normalmente proliferan más rápidamente, lo cual resulta en el deterioro general de la función orgánica; la toxicidad es consistente con aquella esperada de un agente alquilante.

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad de ciclos únicos (tratamiento de 5 días, 23 días sin tratamiento) y de tres a seis ciclos en ratas y perros. Las concentraciones plasmáticas de Temozolomida fueron dependientes de la dosis e independientes del sexo, sin evidencia de acumulación. Los estudios con tres y seis ciclos revelaron toxicidad similar a aquella observada en los estudios de ciclos únicos, con la excepción de los cambios neoplásicos en las ratas en los estudios de tres y seis ciclos. Todos los hallazgos fueron típicos de aquellos esperados de un agente alquilante. Los estudios de toxicidad consecuentes fueron limitados a 6 ciclos. La Temozolomida se absorbe rápidamente después de la administración oral a ratas y perros y la radioactividad derivada del medicamento es eliminada rápidamente en la orina. La exposición sistémica con dosis terapéuticas en los seres humanos es similar a aquella en la rata y en el perro. En experimentos en animales experimentales se demostró que Temozolomida cruza rápidamente la barrera hematoencefálica. La Temozolomida penetra rápidamente en el cerebro de la rata después de la dosis oral alcanzando el T<sub>máx</sub> en 1 hora. El grado de penetración de Temozolomida en el cerebro de la rata estuvo entre 35 y 39% en base a las relaciones del ABC del cerebro y del plasma. Se encontraron hallazgos similares para la penetración de Temozolomida en el líquido cerebroespinal (CSF) del perro. Las concentraciones de Temozolomida en el cerebro y en el plasma declinaron en paralelo.

No se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad de Temozolomida. Sin embargo, se pueden usar los resultados del estudio con seis ciclos en las ratas para evaluar el potencial carcinogénico de Temozolomida. Las neoplasias observadas en el estudio con seis ciclos en la rata incluyeron carcinoma mamario, queratocantoma cutáneo, adenoma de las células basales y varias neoplasias mesenquimales. En los estudios en el perro no se observó ningún cambio tumoral o preneoplásico.

Considerando que Temozolomida es convertido rápidamente en MTIC, su potencial tumorigénico no es inesperado. Esto concuerda con lo observado con otros agentes alquilantes, incluyendo aquellos que producen MTIC. El potencial oncogénico general de Temozolomida en las ratas parece ser específico de la especie y no significativamente diferente de otros medicamentos alquilantes anticancerígenos.

Los resultados de las pruebas de *Ames/Salmonella* y HPBL demostraron una respuesta mutagénica positiva. Temozolomida causó aumentos relacionados con la dosis en la frecuencia de mutaciones en 4 de 5 cepas de *Salmonella typhimurium*, con y sin activación metabólica. La frecuencia de mutación de la exposición con la concentración más alta se colocó entre 2,3 y 14,6 veces por encima de los controles. Temozolomida produjo también aberraciones cromosómicas en una prueba de linfocitos humanos periféricos con o sin activación metabólica usando enzimas hepáticas de rata.

Se realizó una prueba de toxicidad reproductiva en dos estudios de hallazgo de rango de la dosis en ratas y en conejos después de un estudio de toxicidad embriofetal en la rata. No se observó ninguna toxicidad materna significativa y las frecuencias de embarazo no fueron afectadas en ninguna especie. La dosis no afectó las frecuencias de implantación o la duración de la gestación. Los hallazgos derivados de estos estudios indican que Temozolomida, al igual que otros agentes alquilantes, tienen el potencial de inducir letalidad y malformaciones embrionarias en ratas y conejos.

Se encontró que Temozolomida es más tóxico en la rata y en el perro que en los seres humanos, dado que el esquema terapéutico (200 mg/m<sup>2</sup>) bien tolerado en los seres humanos, se aproxima a la dosis letal mínima después de dosis múltiples en las ratas y en los perros. Parece que las ratas son muy sensibles a los efectos tumorigénicos de Temozolomida. Las diferencias interespecies en cuanto a la capacidad de reparar los daños del ADN proporcionan una razón plausible para las diferencias en la toxicidad observadas entre los perros y los seres humanos relativa a las ratas expuestas esencialmente a los mismos esquemas terapéuticos.

En general, el perfil de toxicidad de Temozolomida concuerda con su mecanismo de acción y no parece ser mayor que aquél de otros agentes alquilantes usados en el tratamiento del cáncer.

Los objetivos primarios de toxicidad son los órganos que tienen células que proliferan de forma relativamente rápida e incluyen la médula ósea, el sistema linfocítico, los testículos y el tracto gastrointestinal.

El perfil toxicológico preclínico de Temozolomida para la administración endovenosa es comparable con aquél de la fórmula oral (cápsulas) y consistente con aquél de otros agentes alquilantes anticancerígenos. A pesar de que la fórmula endovenosa produjo irritación local en el sitio de inyección en conejos y perros, la irritación fue transitoria y no se asoció con daño tisular permanente.

## **2. FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y FARMACOCINÉTICA**

### ***ABSORCIÓN***

Después de la administración oral en pacientes adultos, TEMODAL se absorbe rápidamente y completamente, donde las concentraciones pico se alcanzaron tan pronto como 20 minutos post tratamiento, (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). En un estudio con Temozolomida radiomarcado con  $C_{14}$ , la excreción fecal promedio del  $C_{14}$  durante 7 días post tratamiento fue 0,8%, indicando una absorción completa.

### ***DISTRIBUCIÓN***

Las concentraciones plasmáticas de Temozolomida aumentan de forma dependiente de la dosis. El volumen aparente promedio de distribución en pacientes adultos y pediátricos después de una dosis única de TEMODAL se colocó entre 0,35 - 0,63 L/Kg y 0,35 - 0,41 L/Kg, respectivamente. La eliminación plasmática, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis, tienen coeficientes de variación muy bajos, son predecibles y reproducibles. Temozolomida es eliminada rápidamente y no se acumula en el plasma después de dosis diarias múltiples. Los pacientes pediátricos tuvieron un ABC mayor para una dosis comparable (por  $m^2$  BSA) que los pacientes adultos.

TEMODAL demuestra una baja unión a las proteínas (12% a 16%) y así no se espera que interactúe con agentes altamente unidos a las proteínas.

### ***METABOLISMO Y ELIMINACIÓN***

Las principales vías de eliminación de TEMODAL del plasma fueron la hidrólisis no enzimática hasta MTIC y la excreción renal del medicamento original. Después de la administración oral, aproximadamente el 5% de la dosis es recuperada sin cambio en la orina durante 24 horas y el resto del  $C_{14}$  es excretado como 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), ácido carboxílico Temozolomida (TMA) o como metabolitos polares no identificados.

El TMA (ácido carboxílico Temozolomida) fue el único metabolito importante y la excreción urinaria del TMA constituyó menos del 3% de la dosis de TEMODAL. El metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450) evaluado midiendo los niveles de TMA, no contribuyó significativamente a la eliminación plasmática de TEMODAL, así la eliminación de TEMODAL no debe ser afectada hasta un grado clínicamente importante por la interacción de medicamentos, ni la administración de TEMODAL debe alterar el metabolismo de otros medicamentos.

El análisis de los datos farmacocinéticos de TEMODAL basado en poblaciones reveló que la eliminación plasmática de TEMODAL fue independiente de la edad, función renal, función hepática, tabaquismo o uso de dexametasona, proclorperazina, fentoína, carbamazepina, ondasetrón, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> o fenobarbital. La eliminación de TEMODAL se relacionó significativamente con la talla y estuvo relacionada más de cerca con el área de la superficie

corporal. Las pacientes femeninas tuvieron una eliminación estadísticamente significativa, pero no clínicamente significativa, menor que la de los pacientes masculinos.

En un estudio abierto, transversal de dos grupos, de la farmacocinética de Temozolomida oral y endovenosa en pacientes con malignidades primarias del SNC, se encontró que TEMODAL polvo para solución para infusión administrado durante 90 minutos era bioequivalente para el  $C_{max}$  y el ABC de Temozolomida y el MTIC comparado con TEMODAL cápsulas orales, después de la administración de una dosis de  $150 \text{ mg/m}^2$ . Los valores promedios del  $C_{max}$  para Temozolomida y el MTIC fueron  $7,4 \text{ } \mu\text{g/ml}$  y  $320 \text{ ng/mL}$ , respectivamente, después de la infusión endovenosa por 90 minutos. Los valores promedio de ABC (l) para Temozolomida y el MTIC fueron  $25 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  y  $1.004 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ , respectivamente.

### 3. INDICACIONES Y USO

TEMODAL es indicado para el tratamiento de pacientes con:

- Glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico recién diagnosticados combinado con radioterapia y luego como tratamiento adyuvante.
- Glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, mostrando recurrencia o progresión después de tratamiento estándar.

TEMODAL también es indicado como tratamiento de primera línea para los pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado y tratamiento de metástasis cerebral.

### 4. INFORMACIÓN BÁSICA DE SEGURIDAD DE LA COMPAÑÍA

#### 4.1. CONTRAINDICACIONES

TEMODAL está contraindicado en pacientes que tienen antecedentes de reacción de hipersensibilidad a sus componentes. TEMODAL está contraindicado también en pacientes que tienen antecedentes de reacción de hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC), dado que ambos medicamentos son metabolizados a MTIC. TEMODAL está contraindicado para el uso en mujeres embarazadas o en etapa de lactancia. (Ver **4.2 Uso durante el embarazo y la lactancia**).

#### 4.2. ADVERTENCIAS/PRECAUCIONES

##### Advertencias/Precauciones:

En un estudio piloto para el esquema prolongado de 42 días se demostró que los pacientes que recibieron TEMODAL simultáneamente con radioterapia se encuentran en riesgo especial de desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii*. Así se requiere de profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis carinii* para todos los pacientes que reciben TEMODAL simultáneamente con radioterapia para el esquema de 42 días (con un máximo de 49 días). Puede haber una ocurrencia mayor de PCP cuando Temozolomida se administra durante un esquema de tratamiento más largo. Sin embargo, en todos los pacientes que reciben Temozolomida, especialmente los pacientes que reciben esteroides, se debe observar de cerca el desarrollo de la PCP sin importar el esquema terapéutico.

Producto de uso delicado, debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

**Tratamiento antiemético:** Las náuseas y el vómito se asocian muy comúnmente al TEMODAL y se proveen las guías que siguen:

Pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado:

- Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de Temozolomida **concomitante**
- Se recomienda fuertemente la profilaxis antiemética durante la **fase adyuvante**

Pacientes con glioma recurrente o progresivo: Pacientes que presentaron vómito severo (Grado 3 o 4) en ciclos anteriores de tratamiento pueden necesitar tratamiento antiemético.

**Parámetros de laboratorio para la modificación de la dosis en glioma maligno recurrente o progresivo, o melanoma maligno:** Los pacientes tratados con TEMODAL pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede resultar en anemia aplásica, que en algunos casos resultó en desenlace fatal. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes se asoció con anemia aplásica, incluyendo carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprim, y complica la evaluación. Debe realizarse monitoreo hematológico con la finalidad de determinar el grado de mielosupresión para así establecer la dosificación del producto. Antes del tratamiento se debe cumplir con los siguientes parámetros de laboratorio: conteo absoluto de neutrófilos (ANC)  $1,5 \times 10^9/L$  y plaquetas  $100 \times 10^9/L$ . El Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de ese día y semanalmente hasta que el ANC esté por encima de  $1,5 \times 10^9/L$  y las plaquetas excedan  $100 \times 10^9/L$ , se debe obtener un conteo sanguíneo completo. Si el ANC cae a  $<1,0 \times 10^9/L$ , o si el conteo de plaquetas es  $<50 \times 10^9/L$  durante cualquier ciclo, el ciclo siguiente debe ser reducido de  $50 \text{ mg/m}^2$ . La dosis mínima recomendada es  $100 \text{ mg/m}^2$ . (Vea en **5 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN** la información completa del tratamiento para el glioma maligno recurrente progresivo, melanoma maligno y glioblastoma multiforme recién diagnosticado en).

**Efectos de la función renal.** La función renal, determinada a través de la eliminación estimada de la creatinina, no afectó la eliminación de TEMODAL.

**Efecto de la función hepática.** Al graficar la eliminación de TEMODAL contra los parámetros individuales de la función hepática no se observó ninguna tendencia. Esto incluye la albúmina sérica y las proteínas totales, así como, los índices de enfermedad hepatocelular, tales como la fosfatasa alcalina, SGOT, SGPT y la bilirrubina. La farmacocinética de la Temozolomida en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada (Childs-Pugh Clase I-II) fue similar a aquella observada en los pacientes sin enfermedad hepática. La farmacocinética no está bien definida en los pacientes con función hepática severamente comprometida. En base a la farmacocinética de Temozolomida, en pacientes con trastornos hepáticos leve a moderados, no se requiere de reducción de la dosis.

Daño hepático, incluyendo falla hepática fatal, ha sido reportado muy rara vez en pacientes tratados con temozolomida. Pruebas de función hepática basales se deben realizar antes de iniciar el tratamiento. Si es anormal, el médico debe evaluar el riesgo/beneficio antes de iniciar la temozolomida incluyendo el potencial de insuficiencia hepática fatal. Para los pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días las pruebas de función del hígado se deben repetir a mitad de tratamiento durante este ciclo. Para todos los pacientes las pruebas de función hepática deben ser revisadas después de cada ciclo de tratamiento. Para los pacientes con alteraciones de la función hepática significativa, los médicos deben evaluar el riesgo/beneficio del tratamiento continuado. La toxicidad hepática puede ocurrir varias semanas o más después del último tratamiento con temozolomida. **Adicionalmente, se ha reportado hepatitis debido a la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos resultando en la muerte. Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben ser examinados para detectar infecciones por VHB. Los pacientes con antecedentes de infección por el VHB antes deben ser monitorizados para detectar signos clínicos y laboratorio de hepatitis o reactivación del VHB, durante y por varios meses después del tratamiento con TEMODAL. El tratamiento debe interrumpirse en pacientes con evidencia de infección de hepatitis B activa.**

**Uso pediátrico:** No hay ninguna experiencia clínica con el uso de TEMODAL en niños menores de 3 años de edad.

**Uso en pacientes mayores:** En estudios clínicos, parece que los pacientes mayores (>70 años de edad) tienen un mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia, comparados con pacientes más jóvenes.

**Uso durante el embarazo y la lactancia:** En estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con  $150 \text{ mg/m}^2$ , se demostró teratogenicidad y/o toxicidad fetal. No hubo estudios en embarazadas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia. Se debe alertar a las mujeres en edad reproductiva de evitar el embarazo mientras estén recibiendo tratamiento con TEMODAL. Si se debe considerar el uso de este medicamento durante el embarazo, o si la

paciente queda embarazada mientras está tomando TEMODAL, la paciente debe ser alertada sobre el daño potencial para el feto. No se sabe si el TEMODAL es excretado en la leche humana, por tanto, se debe tomar una decisión sobre la suspensión de la lactancia materna o del tratamiento con TEMODAL.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspenda la lactancia mientras dure el tratamiento.

Los efectos sobre los testículos en ratas y perros sugieren una fuerte posibilidad de efectos reproductivos adicionales incluyendo la infertilidad y posiblemente efectos retardados sobre las crías que resultan en daño genético a las células germinales (puede ser posible una mutación en las células germinales que puede ser transmitida a la progenie). Considerando que estudios con ciclos múltiples indicaron toxicidad testicular, los pacientes masculinos y femeninos que estén tomando TEMODAL también deben usar una contracepción efectiva.

Considerando que el temozomida es convertido rápidamente a MTIC, su potencial tumorigénico no es inesperado. Esto concuerda con lo que se observó con otros agentes alquilantes, incluyendo aquellos que producen MTIC. El potencial oncogénico general de Temozolomida en las ratas parece ser específico de la especie y no significativamente diferente de otros medicamentos citotóxicos. No se debe abrir ni mascar TEMODAL cápsulas sino debe ser deglutido entero con un vaso de agua. Si la cápsula se daña, evite el contacto del polvo contenido con la piel o con las mucosas. En caso de contacto con el polvo, lávese las manos.

Mantenga este medicamento lejos del alcance de los niños.

Este producto no debe ser administrado en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

#### 4.3. REACCIONES Y EVENTOS ADVERSOS

##### *Experiencia de estudios clínicos en pacientes tratados con TEMODAL cápsulas*

##### **Pacientes recién diagnosticados con glioblastoma multiforme:**

La **Tabla 1** presenta los eventos adversos emergentes con el tratamiento (con causalidad no determinada durante los estudios clínicos) en pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado durante las fases concomitante y adyuvante del tratamiento.

<b>Tabla 1: TEMODAL (TMZ) y radioterapia:</b> <b>Eventos emergentes con el tratamiento durante el tratamiento concomitante y adyuvante</b> Muy común ( $\geq 1/10$ ); Común ( $> 1/100$ ); No Común ( $> 1/1000$ , $< 1/100$ ) CIOMS III		
<b>Sistema Corporal</b>	<b>TMZ + radioterapia concomitante (n=288*)</b>	<b>Tratamiento adyuvante con TMZ (n=224)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>  Comunes:  No comunes:	Candidiasis oral, herpes simple, infección, faringitis, Herida infectada	Candidiasis oral, infección  Herpes simple, herpes zoster, síntomas tipo influenza
<b>Trastornos de la sangre y del sistema</b>		

<b>Tabla 1: TEMODAL (TMZ) y radioterapia:</b> <b>Eventos emergentes con el tratamiento durante el tratamiento concomitante y adyuvante</b> Muy común ( $\geq 1/10$ ); Común ( $> 1/100$ ); No Común ( $> 1/1000$ , $< 1/100$ ) CIOMS III		
<b>Sistema Corporal</b>	<b>TMZ + radioterapia concomitante (n=288*)</b>	<b>Tratamiento adyuvante con TMZ (n=224)</b>
<b>linfático</b> Comunes:  No comunes:	Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia  Anemia, neutropenia febril	Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia  Linfopenia, petequias
<b>Trastornos endocrinos</b> No comunes:	Cushingoide (tipo Cushing)	Cushingoide (tipo Cushing)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Muy comunes:  Comunes:  No comunes:	Anorexia  Hiperglicemia, disminución de peso  Hipocalemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	Anorexia  Disminución de peso  Hiperglicemia, aumento de peso
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Comunes:  No comunes:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio  Agitación, apatía, trastornos del comportamiento, depresión, alucinaciones	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio  Alucinaciones, amnesia

<b>Tabla 1: TEMODAL (TMZ) y radioterapia:</b> <b>Eventos emergentes con el tratamiento durante el tratamiento concomitante y adyuvante</b> Muy común ( $\geq 1/10$ ); Común ( $> 1/100$ ); No Común ( $> 1/1000$ , $< 1/100$ ) CIOMS III		
<b>Sistema Corporal</b>	<b>TMZ + radioterapia concomitante (n=288*)</b>	<b>Tratamiento adyuvante con TMZ (n=224)</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Muy comunes:  Comunes:  No comunes:	Cefalea  Mareo, afasia, alteración del balance, alteración de la concentración, confusión, disminución de la conciencia, convulsiones, alteración de la memoria, neuropatía, parestesia, somnolencia, trastorno del lenguaje, temblor  Ataxia, alteración cognitiva, disfasia, trastorno extrapiramidal, marcha anormal, hemiparesis, hiperestesia, hipoestesia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía periférica, estatus epiléptico	Cefalea, convulsiones  Mareo, afasia, alteración del balance, alteración de la memoria, trastorno neurológico (NOS) neuropatía, parestesia, somnolencia, trastorno del lenguaje, temblor  Ataxia, coordinación anormal, marcha anormal, hemiplejía, hiperestesia, alteraciones sensoriales
<b>Trastornos oculares</b> Comunes:  No comunes:	Visión borrosa  Dolor ocular, hemianopsia, trastornos de la visión, reducción de la agudeza visual, defectos del campo visual	Visión borrosa, diplopía, defectos del campo visual  Dolor ocular, resequeidad ocular, reducción de la agudeza visual
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b> Comunes:  No comunes:	Alteración de la audición  Dolor auricular, hiperacusia, tinnitus, otitis media	Alteración de la visión, tinnitus  Sordera, dolor auricular, vértigo
<b>Trastornos cardíacos:</b> No comunes:	Palpitación	
<b>Trastornos vasculares</b> Comunes:  No comunes:	Edema, edema en las piernas, hemorragia  Hipertensión, hemorragia cerebral	Edema en las piernas, hemorragia, trombosis venosa profunda  Edema, edema periférico, embolia



<b>Tabla 1: TEMODAL (TMZ) y radioterapia:</b> <b>Eventos emergentes con el tratamiento durante el tratamiento concomitante y adyuvante</b> Muy común ( $\geq 1/10$ ); Común ( $> 1/100$ ); No Común ( $> 1/1000$ , $< 1/100$ ) CIOMS III		
<b>Sistema Corporal</b>	<b>TMZ + radioterapia concomitante (n=288*)</b>	<b>Tratamiento adyuvante con TMZ (n=224)</b>
		pulmonar
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b> Comunes:  No comunes	Tos, disnea  Neumonía, infección respiratoria superior, congestión nasal	Tos, disnea  Neumonía, sinusitis, infección respiratoria superior, bronquitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Muy comunes:  Comunes:  No comunes:	Constipación, náusea, vómito  Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, disfagia, estomatitis	Constipación, náusea, vómito  Diarrea, dispepsia, disfagia, resequeidad oral, estomatitis  Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal (MOS), gastroenteritis, hemorroides
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Muy comunes:  Comunes:  No comunes:	Alopecia, sarpullido  Dermatitis, resequeidad cutánea, eritema, prurito  Reacción de fotosensibilidad, pigmentación anormal, exfoliación cutánea	Alopecia, sarpullido  Resequeidad cutánea, prurito  Eritema, pigmentación anormal, aumento de la sudoración
<b>Trastornos del músculo esquelético y del tejido conectivo:</b> Comunes:  No comunes:	Artralgia, debilidad muscular  Dolor dorsal, dolor del músculo	Artralgia, dolor del músculo esquelético, mialgia, debilidad muscular  Dolor dorsal, miopatía

<b>Tabla 1: TEMODAL (TMZ) y radioterapia:</b> <b>Eventos emergentes con el tratamiento durante el tratamiento concomitante y adyuvante</b> Muy común ( $\geq 1/10$ ); Común ( $> 1/100$ ); No Común ( $> 1/1000, < 1/100$ ) CIOMS III		
<b>Sistema Corporal</b>	<b>TMZ + radioterapia concomitante (n=288*)</b>	<b>Tratamiento adyuvante con TMZ (n=224)</b>
	esquelético, mialgia, miopatía	
<b>Trastornos renales y urinarios</b> Comunes: No comunes:	Frecuencia de la micción, incontinencia urinaria	Incontinencia urinaria  Disuria
<b>Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas</b> No comunes:	Impotencia	Amenorrea, dolor en las mamas, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b> Muy comunes: Comunes: No comunes:	Cansancio  Fiebre, dolor, reacción alérgica, daño por radiación, edema facial, perversión del gusto  Síntomas vasomotores, calorones, agravamiento de la condición de astenia, calambres, decoloración de la lengua, parosmia, sed	Cansancio  Fiebre, dolor, reacción alérgica, daño por radiación, perversión del gusto  Agravamiento de la condición de astenia, dolor, calambres, trastornos dentales, edema facial, perversión del gusto
<b>Investigación</b> Comunes: No comunes:	Aumento de la SGPT  Aumento de la gamma GT, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la SGOT	Aumento de la SGPT

\*Un paciente que había sido asignado sólo al grupo RT, recibió TEMODAL + RT

Resultados de laboratorio: Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que son toxicidades conocidas limitantes de la dosis para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluyendo TEMODAL. Cuando las anomalías de

laboratorio y los eventos adversos se combinaron con las fases concomitante y adyuvante del tratamiento, en el 8% de los pacientes se observaron anomalías neutrofilicas Grado 3 o Grado 4 incluyendo eventos neutropénicos. En el 14% de los pacientes que recibieron TEMODAL se observaron anomalías trombocíticas, incluyendo eventos trombocíticos.

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

En los estudios clínicos, los efectos indeseados más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales, específicamente náusea (43%) y vómito (36%). Estos efectos fueron usualmente CTC Grado 1 o 2 (de severidad leve a moderada) y fueron autolimitantes o controlados rápidamente con antieméticos estándares. La incidencia de náusea y vómito severos fue 4%. La mielosupresión severa, predominantemente trombocitopenia, fue un EA limitante de la dosis y ocurrió en el 9% de todos los pacientes. Se reportaron anemia, leucopenia, linfopenia y pancitopenia. La mielosupresión fue usualmente predecible y ocurrió más a menudo en los primeros pocos ciclos, donde el nivel mínimo de plaquetas y neutrófilos ocurrió tardíamente en el ciclo (usualmente entre los días 21 y 28) y la recuperación fue rápida (usualmente dentro de 1 - 2 semanas). No se observó ninguna evidencia de mielosupresión acumulativa.

Otros eventos adversos reportados frecuentemente incluyen cansancio (22%), constipación (17%) y cefalea (14%). Se reportaron también anorexia (11%), diarrea (8%), sarpullido, fiebre, astenia y somnolencia (6% cada uno). Menos comunes (2% a 5%) y en orden decreciente de frecuencia, fueron dolor abdominal, dolor, mareo, disminución de peso, malestar, dispepsia, alopecia, calambres, prurito, disnea, perversión del gusto, parestesia y petequias.

#### **Farmacocinética de población para Temozolomida oral**

En un análisis de la farmacocinética de la población de la experiencia de estudios clínicos hubo 101 pacientes femeninas y 169 pacientes masculinos para quienes se disponía de contajes de neutrófilos en el nivel mínimo y 110 pacientes femeninas y 174 pacientes masculinos para quienes se disponía de contajes de plaquetas en el nivel mínimo. Hubo mayor frecuencia de neutropenia Grado 4 (ANC <500 células/ $\mu$ L), 12% *versus* 5% y trombocitopenia (<20.000 células/ $\mu$ L), 9% *versus* 3% en pacientes femeninas *versus* masculinos en el primer ciclo de tratamiento. En un conjunto de datos de glioma recurrente en 400 pacientes, ocurrió neutropenia Grado 4 en el 8% de las pacientes femeninas *versus* 4% de los pacientes masculinos y trombocitopenia Grado 4 en 8% de las pacientes femeninas *versus* 3% de los pacientes masculinos en el primer ciclo de tratamiento. En un estudio de 288 pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado, ocurrió neutropenia Grado 4 en 3% de las pacientes femeninas *versus* 0% de los pacientes masculinos y trombocitopenia Grado 4 en 1% de las pacientes femeninas *versus* 0% de los pacientes masculinos en el primer ciclo de tratamiento.

#### **Experiencia post comercialización con TEMODAL**

Durante la comercialización de TEMODAL, se reportaron muy raramente casos de eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis. Se reportaron casos de hepatotoxicidad, incluyendo elevaciones de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, colestasis y hepatitis. Daño hepático incluyendo falla hepática fatal, ha sido reportado muy rara vez (Ver **4.2. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**)

Se reportaron también casos raros de infecciones oportunistas incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) y casos de infección por citomegalovirus (CMV) tanto infecciones primarias como su reactivación han sido reportadas. Casos de reactivación de infecciones de hepatitis B, incluyendo algunos casos con resultados fatales han sido reportados (Ver **4.2. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**). También se han reportados casos de encefalitis por herpes simple, incluyendo casos con resultados fatales. Muy raramente se reportaron casos de neumonitis intersticial, neumonitis y fibrosis pulmonar. Se observaron también casos muy raros de síndrome mielodisplásico y malignidades secundarias incluyendo leucemia mieloide. Se reportó pancitopenia prolongada, que puede resultar en anemia aplásica y en algunos casos resultó en pronóstico fatal. Diabetes insípida también ha sido reportada.

#### **4.4. DEPENDIENCIA Y ABUSO**

No aplica.

#### **4.5. SOBREDOSIS**

En pacientes se evaluaron clínicamente dosis de TEMODAL de 500, 750, 1000 y 1250 mg/m<sup>2</sup> (dosis total por ciclo). La toxicidad limitante de la dosis fue hematológica y fue reportada con cualquier dosis, pero se espera que sea más severa con dosis mayores. Un paciente tomó una sobredosis de 10.000 mg (dosis total en un solo ciclo, durante 5 días) y los eventos adversos reportados fueron pancitopenia, pirexia, falla multiorgánica y muerte. Existen reportes de pacientes que tomaron más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días), donde se reportaron eventos adversos incluyendo mielosupresión, que en algunos casos fue severa y prolongada, e infecciones y resultaron en la muerte. En el caso de una sobredosis, se necesita una evaluación hematológica. De ser necesario, se debe suministrar medidas de emergencia.

#### **4.6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON TEMODAL**

En un estudio transversal aleatorio, abierto, de dos grupos, pacientes con cáncer recibieron TEMODAL 150 mg/m<sup>2</sup>/día con o sin tratamiento concomitante con ranitidina. No se observó ningún cambio en la farmacocinética de TEMODAL o del MTIC debido a la ranitidina y un aumento del pH gástrico. La administración de TEMODAL con la comida resultó en una reducción del 33% estadísticamente significativa del C<sub>max</sub>, un retardo del T<sub>max</sub> y una reducción pequeña, pero estadísticamente significativa del 9% en el ABC<sub>(0-24)</sub>. Dado que la actividad de TEMODAL se relaciona con el ABC más que con las concentraciones pico de TEMODAL, no se cree que el efecto del alimento sea de significancia clínica. La coadministración de dexametasona, proclorperazina, fentoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas del receptor H<sub>2</sub> o fenobarbital no alteran la eliminación de TEMODAL. La coadministración de ácido valproico se asoció con una disminución pequeña pero estadísticamente significativa en la eliminación de TEMODAL.

El uso de TEMODAL combinado con otros agentes quimioterapéuticos mielosupresores puede aumentar la posibilidad de mielosupresión.

#### **4.7. INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO**

No hay data disponible.

#### **4.8. OTRA INFORMACION RELEVANTE DE SEGURIDAD**

No hay data disponible.

### **5. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

Las dosis adulta y pediátrica se basan en los hallazgos de los estudios Fase I C93-169, I93-114, C94-022 e I93-125 y el estudio Fase III P00458.

**Pacientes adultos con glioblastoma multiforme recién diagnosticado:**

#### ***Fase concomitante***

TEMODAL se administra en 75 mg/m<sup>2</sup> diariamente por 42 días concomitante con radioterapia (60 GY administrados en 30 fracciones) seguido de TEMODAL adyuvante por 6 ciclos. No se recomienda ninguna reducción de la dosis; sin embargo, pueden ocurrir interrupciones de la dosis en base a la tolerancia del paciente. Se puede continuar con la dosis de TEMODAL durante el período concomitante de 42 días hasta 49 días si se cumple con todas las condiciones que siguen:

contaje absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , contaje de trombocitos  $\geq 100 \times 10^9/L$ , toxicidad no hematológica de los criterios comunes de toxicidad (CTC)  $\leq$  Grado 1 (excepto para alopecia, náusea y vómito). Durante el tratamiento se debe realizar semanalmente un contaje sanguíneo completo. Se debe interrumpir o suspender el tratamiento con TEMODAL durante la fase concomitante de acuerdo con los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica tal como se señala en la **Tabla 2**.

**Tabla 2. Interrupción o Suspensión del Tratamiento con TEMODAL durante Radioterapia Concomitante y TEMODAL**

Toxicidad	Interrupción de TMZ <sup>a</sup>	Suspensión de TMZ
Contaje Absoluto de Neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Contaje de Trombocitos	$\geq 10$ y $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
Toxicidad CTC No Hematológica (excepto para alopecia, náusea, vómito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

<sup>a</sup>: El tratamiento concomitante con TMZ puede continuar cuando se cumplen con todas las condiciones siguientes: contaje absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ; contaje de trombocitos  $\geq 100 \times 10^9/L$ ; toxicidad no hematológica CTC  $\leq$  Grado 1 (excepto para alopecia, náusea, vómito).

TMZ = TEMODAL; CTC = Criterios Comunes de Toxicidad

#### **Fase Adyuvante**

Cuatro semanas después de completar la fase de TEMODAL + Radioterapia, se administra TEMODAL por máximo 6 ciclos adicionales de tratamiento adyuvante. La dosis del Ciclo 1 (adyuvante) es  $150 \text{ mg/m}^2$  una vez diaria por 5 días seguidos de 23 días sin tratamiento. Al comienzo del Ciclo 2, se escala la dosis a  $200 \text{ mg/m}^2$  si la toxicidad no hematológica CTC para el Ciclo 1 es Grado  $\leq 2$  (excepto para alopecia, náusea y vómito), el contaje absoluto de neutrófilos (ANC) es  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y el contaje de trombocitos es  $\geq 100 \times 10^9/L$ . Si en el Ciclo 2 no se escaló la dosis, en los ciclos siguientes no se debe realizar el escalonamiento. La dosis se mantiene en  $200 \text{ mg/m}^2$  por día para los primeros 5 días de cada ciclo siguiente excepto si ocurre toxicidad. Durante la fase adyuvante se debe aplicar reducciones de la dosis de acuerdo con las Tablas 3 y 4. Durante el tratamiento, se debe obtener un contaje sanguíneo completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis de TEMODAL). Se debe reducir la dosis de TEMODAL o suspenderla, de acuerdo con la Tabla 4.

**Tabla 3. Niveles de Dosis de TEMODAL para el Tratamiento Adyuvante**

Nivel de Dosis	Dosis ( $\text{mg/m}^2/\text{día}$ )	Notas
-1	100	Reducción debida a toxicidad anterior
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

**Tabla 4. Reducción de la Dosis de TEMODAL o Suspensión durante el Tratamiento Adyuvante**

Toxicidad	Reducir TMZ de 1 Nivel de Dosis	Suspender TMZ
Contaje Absoluto de Neutrófilos	$< 1,0 \times 10^9/L$	Vea nota al pie b
Contaje de Trombocitos	$< 50 \times 10^9/L$	Vea nota al pie b
Toxicidad CTC No Hematológica (excepto para alopecia, náusea,	CTC Grado 3	CTC Grado 4 <sup>b</sup>

vómito)		
---------	--	--

<sup>a</sup>: Los niveles de dosis de TMZ se enumeran en la Tabla 3.

<sup>b</sup>: Se debe suspender el TMZ si se requiere la reducción de la dosis a  $<100 \text{ mg/m}^2$  o si la misma toxicidad no hematológica Grado 3 (excepto para alopecia, náusea, vómito) recurre después de la reducción de la dosis.

TMZ = TEMODAL, CTC = Criterios Comunes de Toxicidad

**Adultos con glioma recurrente o progresivo, melanoma maligno o metástasis cerebral:**

En los pacientes no tratados anteriormente con quimioterapia, se debe administrar TEMODAL con una dosis de  $200 \text{ mg/m}^2$  una vez diaria por 5 días por ciclo de 28 días. En los pacientes tratados anteriormente con quimioterapia, la dosis inicial es  $150 \text{ mg/m}^2$  una vez diaria, que se debe aumentar en el segundo ciclo hasta  $200 \text{ mg/m}^2$  diarias cuidando que el conteo absoluto de neutrófilos (ANC) es  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$  y el conteo de trombocitos es  $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$  el Día 1 del ciclo sucesivo. La modificación de la dosis para TEMODAL se debe basar en las toxicidades de acuerdo con el ANC nadir (mínimo) o con el conteo de plaquetas.

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

En pacientes de más de 3 años de edad, se administra TEMODAL con una dosis de  $200 \text{ mg/m}^2$  una vez diaria por 5 días por ciclo de 28 días. Los pacientes pediátricos tratados anteriormente con quimioterapia deben recibir una dosis inicial de  $150 \text{ mg/m}^2$  una vez diaria por 5 días, con escalonamiento hasta  $200 \text{ mg/m}^2$  una vez diaria por 5 días en el ciclo siguiente si no se evidencia toxicidad hematológica.

Se puede administrar TEMODAL cápsulas sin relación con las comidas; sin embargo, la administración una hora antes de una comida puede ayudar a reducir las náuseas. Se puede administrar tratamiento antiemético antes de o después de la administración de TEMODAL.

Se puede seguir con el tratamiento con TEMODAL hasta la progresión de la enfermedad por un máximo de 2 años.

**6. INFORMACIÓN LOCAL**

Temodal 20 mg Cápsulas E.F. 33.054/11

Temodal 100 mg Cápsulas E.F. 32.052/16



RIF. J-30623432-2