DRALITEM®

temozolomida

20 mg - 100 mg - 250 mg

Cápsulas

Industria Argentina — Venta Bajo Receta Profesional

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula de 20 mg, contiene:

Temozolomida	20,00 mg
Manitol SD 200	212,20 mg
Almidón glicolato de sodio	11,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,20 mg
Ácido tartárico	2,20 mg
Ácido esteárico	4,40 mg

Cada cápsula de 100 mg, contiene:

Temozolomida	100,00 mg
Manitol SD 200	214,30 mg
Almidón glicolato de sodio	15,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,70 mg
Ácido tartárico	3,00 mg
Ácido esteárico	6,00 mg

Cada cápsula de 250 mg, contiene:

Temozolomida	250,00 mg
Manitol SD 200	204,30 mg
Almidón glicolato de sodio	22,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,70 mg
Ácido tartárico	9,00 mg
Ácido esteárico	13,50 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Alquilante.

Código ATC: L01AX03.

FARMACOLOGÍA:

La Temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química a la monometil tiazenoimidazol carboxamida activa (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia, fundamentalmente, de una alquilación en la posición O^6 de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N^7. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

FARMACOCINÉTICA:

TMZ se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O^6 y N^7 de la guanina. En relación al AUC de Temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4% y 23%, respectivamente. *In vivo*, la t½ de MTIC fue similar a la de TMZ, 1,8 h.

Absorción:
Tras la administración oral a pacientes adultos, TMZ se adsorbió rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas tan solo 20 minutos después de la administración (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). Tras la administración oral de TMZ marcado con ^{14}C, la excreción fecal promedio de ^{14}C durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

Distribución:
TMZ demuestra baja unión a proteínas (10% a 20%), y por lo tanto, no se espera que interactúe con sustancias de alta afinidad por proteínas.

Los estudios de Tomografía por emisión de positrones (TEP) en seres humanos y los datos preclínicos sugieren que TMZ cruza la barrera hematoencefálica rápidamente y está presente en el LCR. La penetración del LCR se confirmó en un paciente, la exposición del LCR basada en el AUC de TMZ fue aproximadamente de un 30 % de éste en el plasma, lo que es coherente con los datos en animales.

Eliminación:
La vida media en el plasma (t½) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del ^{14}C es la renal. Tras la administración oral, aproximadamente el 5 % al 10 % de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como Temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares sin identificar.

Las concentraciones en plasma aumentan de manera relacionada con la dosis. El aclaramiento del plasma, 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 TMZ reveló que el aclaramiento de TMZ en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético diferente, 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/m² por ciclo en niños y en adultos.

INDICACIONES:

Temozolomida cápsulas duras está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia.
- Niños a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Temozolomida cápsulas duras sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Puede administrarse terapia antiemética.

Posología:

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico:
Temozolomida cápsulas duras se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de monoterapia con temozolomida (TMZ) (fase de monoterapia).

Fase concomitante:
Se administra TMZ a una dosis de 75 mg/m² al día por vía oral durante 42 días como tratamiento concomitante a la radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones). No se recomiendan reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de TMZ de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La administración de TMZ se puede continuar durante todo el periodo concomitante de 42 días (hasta 49 días) si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones:

- recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 1,5 x 10^9/l
- recuento de plaquetas ≥ 100 x 10^9/l
- toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (CTC) ≤ Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de TMZ se deberá interrumpir o suspender permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la Tabla 1.

Tabla 1. Interrupción o suspensión de la dosificación con TMZ durante el tratamiento concomitante de radioterapia y TMZ

Toxicidad	*Interrupción de TMZ*[a]	*Suspensión de TMZ*
Recuento Absoluto de Neutrófilos	≥ 0,5 y < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Recuento de plaquetas	≥ 10 y < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 2 según CTC	Grado 3 ó 4 según CTC

[a] El tratamiento con TMZ concomitante se puede continuar si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,5 x 10^9/l, recuento de plaquetas ≥ 100 x 10^9/l, toxicidad no hematológica según CTC ≤ Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

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

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

Tabla 2. Niveles de dosis de TMZ para el tratamiento en monoterapia

Nivel de dosis	*Dosis de TMZ (mg/m²/día)*	*Observaciones*
–1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 3. Reducción o suspensión de la dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia

Toxicidad	*Reducir TMZ 1 nivel de dosis*[a]	*Suspender TMZ*
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10^9/l	Ver nota b
Recuento de plaquetas	< 50 x 10^9/l	Ver nota b
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 según CTC	Grado 4°según CTC

a: Los niveles de dosis de TMZ aparecen en la Tabla 2.
b: Se suspende TMZ si:
- El nivel de dosis -1 (100 mg/m²) todavía provoca toxicidad inaceptable.
- La misma toxicidad no hematológica de Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) vuelve a aparecer tras la reducción de dosis.

Pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad o mayores con glioma maligno recurrente o progresivo:
Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TMZ se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días seguido por una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día, a incrementar en el segundo ciclo a 200 mg/m² una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos:
En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse TMZ en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de TMZ en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con disfunción hepática o renal:
La farmacocinética de la TMZ 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 TMZ a pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la TMZ, es improbable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática o cualquier grado de disfunción renal. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar TMZ a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada:
En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de TMZ 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.

Forma de administración:
Temozolomida cápsulas duras debe administrarse en estado de ayuno.

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

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

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).

Mielosupresión severa.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones:
Durante el tratamiento con TMZ, se han observado infecciones oportunistas (como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y reactivación de infecciones (como VHB, CMV).

Meningoencefalitis herpética:
Se han observado casos de meningoencefalitis herpética (incluidos casos mortales) en pacientes que recibieron temozolomida en combinación con radioterapia, incluidos casos de administración concomitante de esteroides.

Neumonía por Pneumocystis jirovecii:
Los pacientes que reciben concomitantemente TMZ y RT en régimen prolongado (42 días o más) presentan un especial riesgo a desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente TMZ y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado ≤ 1.

Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra TMZ durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban TMZ, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen. Se han notificado casos de insuficiencia respiratoria mortal en pacientes en tratamiento con TMZ, en particular en combinación con dexametasona u otros esteroides.

VHB:
Se ha notificado hepatitis debida a una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) resultando, en algunos casos, mortal. Se debe consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología positiva para la hepatitis B (incluyendo aquellos pacientes con enfermedad activa). Durante el tratamiento, los pacientes deben ser controlados y tratados como corresponda.

Hepatotoxicidad:
Se han notificado lesiones hepáticas, incluyendo insuficiencia hepática mortal, en pacientes tratados con TMZ. Se deben determinar los valores basales de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Si fueran anómalos, el médico debe evaluar el beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con temozolamida, incluyendo el riesgo potencial de insuficiencia hepática mortal. En pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas se deben repetir en mitad del ciclo. En todos los pacientes, las pruebas de la función hepática se deben repetir después de cada ciclo de tratamiento. El médico debe evaluar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento en pacientes con anomalías significativas de la función hepática. La toxicidad hepática puede aparecer varias semanas o más, después del último tratamiento con temozolomida.

Neoplasias malignas:
También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide.

Terapia antiemética:
Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con TMZ.
Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de TMZ.

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 en tratamiento con TMZ pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración.

Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN ≥ 1,5 x 10^9/1 y recuento de plaquetas ≥ 100 x 10^9/l. Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN sea > 1,5 x 10^9/l y el recuento de plaquetas sea > 100 x 10^9/l. Si el RAN disminuyera a < 1,0 x 10^9/l o el recuento de plaquetas fuera < 50 x 10^9/l durante cualquier

ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo. Los niveles de dosis son de 100 mg/m², 150 mg/m² y 200 mg/m². La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m².

Uso pediátrico:
No hay experiencia clínica sobre el empleo de TMZ en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada.

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

Pacientes varones:
Debe advertirse a los hombres que vayan a ser tratados con TMZ que eviten dejar embarazada a su pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento.

Advertencias sobre excipientes:
Este medicamento contiene Manitol. Puede producir un efecto laxante leve.

INTERACCIONES:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La administración de TMZ con ranitidina no provoca modificaciones del grado de absorción de temozolomida o de la exposición a su metabolito activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

La administración de TMZ con los alimentos resulta en una disminución del 33% de la C_{max} y en una disminución del 9% del área bajo la curva (AUC). Como no se puede excluir que el cambio en la C_{max} sea clínicamente importante, temozolomida no debe administrarse junto a alimentos.

La coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H_2 o fenobarbital no modifica la eliminación de la TMZ. La coadministración de ácido valproico se asocia con una pequeña, pero estadísticamente significativa, disminución del aclaramiento de TMZ.

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

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

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad tras un solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), 3 ciclos y 6 ciclos en ratas y perros. Las dianas principales de la toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linforreticular, los testículos, el tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para del 60% al 100% de las ratas y perros tratados, se produjo la degeneración de la retina. Mayormente, la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto las reacciones adversas sobre el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. No obstante, dado que las dosis implicadas en la degeneración de la retina se encontraban en el intervalo de dosis letal, y no se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, no se consideró que este resultado tuviera relevancia clínica.

TMZ es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. TMZ es más tóxica en la rata y el perro que en los seres humanos, y la dosis clínica se acerca a la dosis letal mínima en ratas y perros. Las reducciones, relacionadas con la dosis, en los leucocitos y las plaquetas parecen ser indicadores sensibles de toxicidad. En el estudio de administración a ratas durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales, mientras que en los estudios en perros no se observaron tumores o alteraciones preneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de TMZ, con la aparición de los primeros tumores dentro de los 3 meses del inicio del tratamiento. Este periodo de latencia es muy corto incluso para un agente alquilante.

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

EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo:
No hay datos en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m² de TMZ se observó teratogenia y/o toxicidad fetal.

Temozolomida no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia:
Se desconoce si TMZ se elimina en la leche humana; por tanto, se debe suspender el periodo de lactancia durante el tratamiento con TMZ.

Mujeres en edad fértil:
Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ.

Fertilidad masculina:
TMZ puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, se advierte a los hombres que vayan a ser tratados con ella que eviten dejar embarazada a su pareja hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la última dosis y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con TMZ.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

TMZ tiene una influencia baja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a la fatiga y somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS:

En pacientes tratados con TMZ, ya sea en combinación con RT o como monoterapia tras RT para glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, o como monoterapia en pacientes con glioma recurrente o progresivo, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron: náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea y fatiga. La mayoría de las alteraciones de parámetros hematológicos se notificaron, según lo esperado, como frecuentes o muy frecuentes en ambas indicaciones (Tablas 4 y 5).

En las tablas, los 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 frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); Muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4. Acontecimientos derivados del tratamiento durante las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Infección, *Herpes simple*, infección de una herida, faringitis, candidiasis oral.
Poco frecuentes	*Herpes zoster*, síntomas pseudogripales.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, neutropenia febril, anemia,
Poco frecuentes	Petequias
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes	Cushingoide.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia.
Frecuentes	Hiperglucemia, pérdida de peso.
Poco frecuentes	Hipopotasemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso, hiperglucemia.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio, depresión.
Poco frecuentes	Agitación, apatía, alteración del comportamiento, depresión, alucinaciones, amnesia.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea, convulsiones.
Frecuentes	Pérdida de conocimiento, somnolencia, afasia, alteración del equilibrio, mareo, confusión, pérdida de memoria, disminución de la concentración, neuropatía, parestesia, trastorno en el habla, temblor, hemiparesia, disfasia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía periférica.
Poco frecuentes	Status epilepticus, trastorno extrapiramidal, ataxia, trastorno cognitivo, trastorno de la marcha, hiperestesia, hipoestesia, hemiplejía, alteración en la coordinación, trastorno sensorial.
Trastornos oculares	
Frecuentes	Visión borrosa, defecto en el campo visual, diplopía.
Poco frecuentes	Hemianopsia, disminución de la agudeza visual, trastorno en la visión, dolor ocular, sequedad ocular.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Trastorno en la audición, tinnitus.
Poco frecuentes	Otitis media, hiperacusia, otalgia, sordera, vértigo.
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Palpitaciones.
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hemorragia, edema, edema de piernas, trombosis venosa profunda.
Poco frecuentes	Hemorragia cerebral, hipertensión, embolismo pulmonar, edema periférico.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, tos
Poco frecuentes	Neumonía, infección respiratoria superior, congestión nasal, sinusitis, bronquitis.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estreñimiento, náuseas, vómitos.
Frecuentes	Estomatitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, disfagia, sequedad de boca.
Poco frecuentes	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal (NOS), gastroenteritis, hemorroides.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Sarpullido, alopecia.
Frecuentes	Dermatitis, sequedad cutánea, eritema, prurito.
Poco frecuentes:	Exfoliación cutánea, reacción de fotosensibilidad, alteración en la pigmentación, aumento de la sudoración.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Debilidad muscular, artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia.
Poco frecuentes	Miopatía, dolor de espalda.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Polaquiuria, incontinencia urinaria.
Poco frecuentes	Disuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Impotencia, hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga.
Frecuentes	Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, edema facial, dolor, alteración del gusto.
Poco frecuentes	Astenia, rubor, sofocos, empeoramiento de una enfermedad, escalofríos, cambio de color de la lengua, parosmia, sed, edema facial, dolor, trastorno dental.
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de ALT.
Poco frecuentes	Aumento de enzimas hepáticas, aumento de Gamma GT, aumento de AST.

Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo

Infecciones e infestaciones	
Raras	Infecciones oportunistas, incluyendo PCP.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Neutropenia o linfopenia (grado 3-4), trombocitopenia (grado 3-4).
Poco frecuentes	Pancitopenia, anemia (grado 3-4), leucopenia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia.
Frecuentes	Pérdida de peso.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea.
Frecuentes	Somnolencia, mareo, parestesia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, estreñimiento.
Frecuentes	Diarrea, dolor abdominal, dispepsia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Sarpullido, prurito, alopecia.
Muy raros	Eritema multiforme, eritrodermia, urticaria, exantema.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga.
Frecuentes	Fiebre, astenia, escalofríos, malestar general, dolor, alteraciones en el gusto.
Muy raras	Reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, angioedema.

Resultados de laboratorio: Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido TMZ.

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

Género: En un análisis de farmacocinética hubo tasas más altas de neutropenia de Grado 4 (RAN < 0,5 x 10^9/l) y trombocitopenia (< 20 x 10^9/l) en mujeres que en hombres.

Población pediátrica: Aunque los datos son limitados, cabe esperar que la tolerancia en niños sea similar a la de los adultos. No se ha determinado la seguridad de TMZ en niños menores de 3 años.

Experiencia Postcomercialización:
Se han identificado las siguientes reacciones adversas graves durante la exposición postcomercialización:

Tabla 6. Resumen de los acontecimientos notificados con temozolomida en la postcomercialización

*Infecciones e infestaciones**	
Poco frecuentes	infección por citomegalovirus, reactivación de infección de tipo citomegalovirus, virus hepatitis B†, meningoencefalitis herpética†
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica†
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Muy raras	Síndrome mielodisplásico, tumores malignos secundarios, incluyendo leucemia mieloide
*Trastornos endocrinos**	
Poco frecuentes	Diabetes insípida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raras	Neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria†
*Trastornos hepatobiliares**	
Frecuentes	Enzimas hepáticas aumentadas
Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia, colestasis, hepatitis, lesión hepática, insuficiencia hepática†
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson

† Incluyendo casos con desenlace mortal
* Frecuencias estimadas a partir de los ensayos clínicos pertinentes.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO:

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL C.I.A.T. (CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO), HOSPITAL DE CLINICAS, TEL.: 1722.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente a no más de 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 5 cápsulas de 20 mg, 100 mg y 250 mg, respectivamente.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importa y representa: Adium Pharma S.A.
Distribución exclusiva: Adium Uruguay S.A.

TEMO_20-100-250_CA_PROSP_EMA_ADIUM_04
Fecha de última revisión local: Noviembre/2021

341319A