



Producto: Tocitrap 20/100/140/250
Presentación: Cápsulas duras
País/es: Bolivia

Versión del proceso interno
 P03

Materiales: Prospecto
Medida: 210 x 297 mm
Código de Material Nuevo: 120760-00
Código Visual: 6-29-36
Código de Material Anterior: 120613-00
Soprote: Según Especificación
Gramaje: Según Especificación
Color: Negro

Referencias (No imprimir File):
 Colas

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00		
P01	12-7-2023	Modificación AR
P02		marca registrada
P03	25-8-2023	Modificación AR
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

210 mm



Tocitrap® 100/250

Temozolomida 100 y 250 mg

USO ORAL

Cápsulas duras

Venta bajo receta médica
 Industria Argentina

Información clínica

Composición cuali-cuanti

Cada capsula de 100 mg contiene:

Temozolomida.....	100,0 mg
Manitol Granular.....	174,30 mg
Almidón glicolato de sodio.....	15,00 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	1,70 mg
Acido tartárico.....	3,00 mg
Acido estearico.....	6,00 mg

Cada capsula de 250 mg contiene:

Temozolomida.....	250,0 mg
Manitol granular.....	154,30 mg
Almidón glicolato de sodio.....	22,50 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	0,70 mg
Acido tartárico.....	9,00 mg
Acido estearico.....	13,50 mg

CODIGO ATC: L01AX03

ACCION TERAPEUTICA

Agentes Antineoplásicos, Otros Agentes Alquilantes

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Las cápsulas de TOCITRAP están indicadas en el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme, concomitantemente con la radioterapia y posteriormente como terapia adyuvante.

Las cápsulas de TOCITRAP están indicadas en el tratamiento en pacientes adultos con glioblastoma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico refractario, que presenten progresión o recurrencia de la enfermedad bajo un régimen que contenía nitrosurea y procarbazona.

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

La temozolomida es un agente antineoplásico del grupo de alquilantes, imidazol-triazeno que a pH fisiológico sufre una rápida transformación química hacia el compuesto activo monometil triazenoimidazol carboxamida o MTIC. Se cree que la citotoxicidad del MTIC se debe principalmente a la alquilación de la guanina en la posición O6, habiendo una alquilación adicional en la posición N7. Se piensa que las lesiones citotóxicas que se desarrollan en consecuencia involucran la reparación aberrante de estos complejos de inclusión metílicos.

Farmacocinética

Temozolomida se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil(triazeno-1-il) imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-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 O6 y N7 de la guanina. En relación al AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4 % y 23 %, respectivamente. In vivo, el t1/2 de MTIC fue similar a la de TMZ, 1,8 h.

Absorción

Tras la administración oral a pacientes adultos, Temozolomida se absorbió 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 Temozolomida marcada con ¹⁴C, la excreción fecal promedio de ¹⁴C durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

Distribución

Temozolomida 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 Temozolomida 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 Temozolomida 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 (t_{1/2}) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del ¹⁴C 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 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 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 1.000 mg/m² por ciclo en niños y en adultos.

DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD

Temozolomida es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. Temozolomida 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 unos indicadores sensibles de toxicidad. En el estudio de administración a ratas durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queraoacantoma 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 Temozolomida, 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.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico.

Fase concomitante con radioterapia: TOCITRAP se administra a 75 mg/m² vía oral diaria por 42 días concomitante con radioterapia (60 Gy administrada en 30

fracciones) seguida de tratamiento adyuvante con TOCITRAP por 6 ciclos. No se recomienda disminuir la dosis, sin embargo, la interrupción de la dosis puede ocurrir con base en la tolerancia del paciente.

La dosis de TOCITRAP puede ser continuada a lo largo de los 42 días del periodo concomitante hasta los 49 días, si se reúnen las siguientes condiciones: cuenta absoluta de neutrófilos 1,5 x 10⁹/l, cuenta plaquetaria 100 x 10⁹/l.

Criterios de toxicidad habituales (CTC) sin toxicidad hematológica a grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se debe realizar biometría hemática completa de manera semanal.

TOCITRAP debiera ser interrumpido o discontinuado durante la fase concomitante de acuerdo con los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica que se muestran en la siguiente tabla:

TOXICIDAD	INTERRUPCIÓN	DISCONTINUACIÓN
Cuenta absoluta de neutrófilos	≥ 0.5 y < 1.5 x 10 ⁹ /l	<0.5x10 ⁹ /l
Cuenta absoluta de plaquetas	≥ 10 y < 100 x 10 ⁹ /l	<10x10 ⁹ /l
Toxicidad no hematológica (Excepto para alopecia náusea y vomito)	CTC grado 2	CTC grado 3 o 4

Nota: la dosis de TOCITRAP puede ser continuada a lo largo de los 42 días del periodo concomitante hasta los 49 días si se reúnen las siguientes condiciones: cuenta absoluta de neutrófilos 1.5 x 10⁹/l, cuenta plaquetaria 100 x 10⁹/l. Criterios de toxicidad habituales (CTC) sin toxicidad hematológica a grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

TOCITRAP como tratamiento adyuvante: cuatro semanas después de completar el tratamiento de TOCITRAP de manera concomitante con radioterapia TOCITRAP es administrado de manera adicional durante 6 ciclos como tratamiento adyuvante.

La dosis en el ciclo 1 como tratamiento adyuvante es de 150 mg/m² una vez al día por 5 días seguido de 23 días sin tratamiento. Al inicio del ciclo 2 la dosis se incrementa a 200 mg/m² si el CTC de toxicidad no hematológica para el ciclo 1 es grado 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Cuenta absoluta de neutrófilos 1.5 x 10⁹/l, cuenta plaquetaria 100 x 10⁹/l. Si no se incrementó la dosis en el ciclo 2, la dosis no debe incrementarse en los siguientes ciclos. La dosis permanece en 200 mg/m² por día durante los primeros 5 días de cada ciclo subsecuente excepto si ocurre toxicidad. TOCITRAP debiera ser interrumpido o discontinuado durante el tratamiento adyuvante de acuerdo con los criterios que se muestran en la tabla 2 y tabla 3.

Durante el tratamiento con TOCITRAP se debe realizar biometría hemática completa en el día 22 de cada ciclo (21 días después de la primera dosis de TOCITRAP). Durante el tratamiento se debe realizar biometría hemática completa de manera semanal.

Tabla 2. Niveles de dosis de TOCITRAP para tratamiento adyuvante

Nivel de dosis	Dosis mg/m ² /día	Observación
-1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el ciclo 1
1	200	Dosis durante los ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 3. Reducción o discontinuación de TOCITRAP durante el tratamiento adyuvante.

TOXICIDAD	INTERRUPCIÓN	DISCONTINUACIÓN
Cuenta absoluta de neutrófilos	< 1.0 x 10 ⁹ /l	Véase pie de tabla
Cuenta absoluta de plaquetas	< 50 x 10 ⁹ /l	Véase pie de tabla
Toxicidad no hematológica (Excepto para alopecia náusea y vomito)	CTC grado 3	CTC grado 4

Nota: TOCITRAP es discontinuado si se requiere la dosis de reducción a < 100 mg/m² o si el mismo grado de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas y vómitos) ocurre después de la reducción de la dosis.

Adultos con glioma progresivo o recurrente o melanoma maligno: en pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TOCITRAP se administra por vía oral a una dosis de 200 mg/m² una vez al día por cinco días, en ciclos de 28 días.

Para los pacientes previamente tratados con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día, que se aumenta en el segundo ciclo a 200 mg/m² diariamente, siempre que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea de 1.5 x 10⁹/l y el de plaquetas de 100 x 10⁹/l en el día 1 del siguiente ciclo oral a una dosis de 200 mg/m² una vez al día por cinco días, en ciclos de 28 días.

Pacientes pediátricos con glioma progresivo o recurrente

En pacientes mayores de 3 años, TOCITRAP se administra por vía oral a dosis de 200 mg/m² una vez al día por 5 días, en ciclos de 28 días. Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia deben recibir dosis iniciales de 150 mg/m² una vez al día, aumentando hasta 200 mg/m² una vez al día por cinco días en el ciclo siguiente si no se observa toxicidad. El tratamiento puede continuarse hasta que ocurra progresión de la enfermedad, por un máximo de 2 años.

Parámetros de laboratorio para la modificación de la dosis en glioma maligno recurrente o progresivo y melanoma maligno:

Previo a la administración de TOCITRAP debe contarse con los siguientes parámetros de laboratorio: cuenta absoluta de neutrófilos de 1.5 x 10⁹/l y cuenta plaquetaria de 100 x 10⁹/l. Durante el tratamiento con TOCITRAP se debe realizar biometría hemática completa en el día 22 de cada ciclo (21 días después de la primera dosis) dentro de las siguientes 48 horas y se debe realizar biometría hemática completa de manera semanal hasta que la cuenta absoluta de neutrófilos esté por arriba de 1.5 x 10⁹/l y la cuenta plaquetaria 100 x 10⁹/l. Si la cuenta absoluta de neutrófilos cae por debajo de 1.0 x 10⁹/l, y la cuenta de plaquetas es < 50 x 10⁹/l, durante cualquier ciclo, el siguiente ciclo tendrá que disminuir la dosis de TOCITRAP un nivel.

Los niveles de dosis recomendados incluyen 100 mg/m², 150 mg/m² y 200 mg/m². La dosis mínima recomendada es de 100 mg/m².

TOCITRAP debe administrarse en ayuno, por lo menos una hora antes de los alimentos. Debe administrarse tratamiento antiemético antes de la administración de TOCITRAP.

Si se presenta vómito después de la administración de la dosis, no debe administrarse otra dosis del medicamento por ese día.

TOCITRAP cápsulas no deben abrirse o masticarse, deben ingerirse con un vaso lleno de agua. Si se daña alguna cápsula, evite contacto del polvo con la piel o mucosas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la sección. Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC). Mielosupresión severa y en el embarazo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones

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

Meningoencefalitis herpética

En casos poscomercialización, se ha observado 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 recibieron concomitantemente Temozolomida y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo de desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente Temozolomida 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 Temozolomida durante un régimen de dosificación más larga. No obstante, todos los pacientes que reciban Temozolomida, 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 Temozolomida, 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 para la hepatitis B positiva (incluyendo aquellos pacientes con la 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 Temozolomida. 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 temozolomida, 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 mielóide

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con Temozolomida. Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración 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 en tratamiento con Temozolomida 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 10⁹/l y recuento de plaquetas ≥ 100 x 10⁹/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 10⁹/l y el recuento de plaquetas sea > 100 x 10⁹/l. Si el RAN disminuyera a < 1,0 x 10⁹/l o el recuento de plaquetas fuera < 50 x 10⁹/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.

Población pediátrica

No hay experiencia clínica sobre el empleo de Temozolomida 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 Temozolomida a 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 los 6 meses posteriores al tratamiento y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento.

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

En otro estudio en fase I, la administración de Temozolomida con ranitidina no provocó modificaciones del grado de absorción de la temozolomida o de la exposición a su metabolito activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). La administración de Temozolomida con los alimentos resultó 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.

En base a un análisis de la farmacocinética de población observado en ensayos en fase II, la coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H2 o fenobarbital no modificó la eliminación de la Temozolomida. Se asoció la coadministración de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de Temozolomida.

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de Temozolomida sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que Temozolomida no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es improbable que afecte a la farmacocinética de otros medicamentos. El empleo de Temozolomida en combinación con otros agentes mielosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA.

Embarazo

No hay datos en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m² de Temozolomida 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 Temozolomida se excreta en la leche materna; por tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Temozolomida.

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 Temozolomida.

Fertilidad masculina

Temozolomida 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 Temozolomida.

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 muy frecuentes notificadas fueron similares: náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea y fatiga. Se notificaron de manera muy frecuente convulsiones en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico que recibieron monoterapia, y se notificó sarpullido muy frecuentemente en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico que recibieron Temozolamida en combinación con RT y también en monoterapia, y se notificó frecuentemente en glioma recurrente. La mayoría de las alteraciones de parámetros hematológicos se notificaron, según lo esperado, como frecuentes o muy frecuentes en ambas indicaciones, después de cada tabla se recogen las frecuencias relativas a los parámetros de laboratorio de grados 3 y 4.

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.

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

La Tabla 4 incluye reacciones adversas derivadas del tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico durante las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia.

Tabla 4. Acontecimientos derivados del tratamiento durante las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico		
Clasificación por órganos y sistemas	TMZ + radioterapia concomitante	TMZ en monoterapia
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes:	Infección, herpes simple, infección de una herida, faringitis, candidiasis oral	Infección, candidiasis oral
Pocos frecuentes:		Herpes simple, herpes zoster, síntomas pseudogripales
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia	Neutropenia febril, trombocitopenia, anemia, leucopenia
Poco frecuentes:	Neutropenia febril, anemia	Linfopenia, petequia
Trastornos Endocrinos		
Poco frecuentes:	Cushingoide	Cushingoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes:	Anorexia	Anorexia
Frecuentes:	Hiper glucemia, pérdida de peso	Pérdida de peso
Poco frecuentes:	Hipopotasemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	Hiper glucemia, aumento de peso
Trastornos psiquiátricos		
Frecuentes:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio
Poco frecuentes:	Agitación, apatía, alteración del comportamiento, depresión, alucinaciones	Alucinaciones, amnesia
Trastornos del sistema Nervioso		
Muy frecuentes:	Cefalea	Convulsiones, cefalea
Frecuentes:	Convulsiones, pérdida de conocimiento, somnolencia, afasia, alteración del equilibrio, mareo, pérdida de memoria, disminución de la concentración, neuropatía, parestesia, trastorno en el habla, temblor	Hemiparesia, afasia, alteración del equilibrio, somnolencia, confusión, mareo, pérdida de memoria, disminución de la concentración, disfasia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, trastorno en el habla, temblor
Poco frecuentes:	Status epilepticus, trastorno extrapirramidal, hemiparesia, ataxia, trastorno cognitivo, disfasia, trastorno de la marcha, hiperestesia, hipoestesia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía periférica	Hemiplejía, ataxia, alteración en la coordinación, trastorno de la marcha, hiperestesia, trastorno sensorial
Trastornos Oculares		
Frecuentes:	Visión borrosa	Defecto en el campo visual, visión borrosa, diplopía
Poco frecuentes:	Hemianopsia, disminución de la agudeza visual, trastorno en la visión, defecto en el campo visual, dolor ocular	Disminución de la agudeza visual, dolor ocular, sequedad ocular
Trastornos del oído y del laberinto		
Frecuentes:	Trastorno en la audición	Trastorno en la audición, tinnitus
Poco frecuentes:	Otitis media, tinnitus, hiperacusia, otalgia	Sordera, vértigo, otalgia
Trastornos cardíacos		
Poco frecuentes:	Palpitaciones	
Trastornos Vasculares		
Frecuentes:	Hemorragia, edema, edema de piernas	Hemorragia, trombosis venosa profunda, edema de piernas
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, hipertensión	Embolismo pulmonar, edema, edema periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuentes:	Disnea, tos	Disnea, tos
Poco frecuentes:	Neumonía, infección respiratoria superior, congestión nasal	Neumonía, sinusitis, infección respiratoria superior, bronquitis

Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes:	Estreñimiento, náuseas, vómitos	Estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, disfgia	Estomatitis, diarrea, dispepsia, disfgia, sequedad de boca
Poco frecuentes:		Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal (NOS), gastroenteritis, hemorroides
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes:	Sarpullido, alopecia	Sarpullido, alopecia
Frecuentes:	Dermatitis, sequedad cutánea, eritema, prurito	Sequedad cutánea, prurito
Poco frecuentes:	Exfoliación cutánea, reacción de fotosensibilidad, alteración en la pigmentación	Eritema, alteración en la pigmentación, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Frecuentes:	Debilidad muscular, artralgia	Debilidad muscular, artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia
Poco frecuentes:	Miopatía, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia	Miopatía, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes:	Polaquiuria, incontinencia urinaria	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	Fatiga
Frecuentes:	Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, edema facial, dolor, alteración del gusto	Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, dolor, alteración del gusto
Poco frecuentes:	Astenia, rubor, sofocos, empeoramiento de una enfermedad, escalofríos, cambio de color de la lengua, parosmia, sed	Astenia, edema facial, dolor, empeoramiento de una enfermedad, escalofríos, trastorno dental
Exploraciones complementarias		
Frecuentes:	Aumento de ALT	Aumento de ALT
Poco frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas, aumento de Gamma GT, aumento de AST	

Resultados de laboratorio

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

Glioma maligno recurrente o progresivo

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente relacionadas con el tratamiento fueron los trastornos gastrointestinales, concretamente náuseas (43 %) y vómitos (36 %). Estas reacciones fueron normalmente de Grado 1 ó 2 (0 – 5 episodios de vómitos en 24 horas) y se autolimitaron o controlaron rápidamente con tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos intensos fue del 4 %. La Tabla 5 incluye reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos en glioma maligno recurrente o progresivo y después de la comercialización de Temozolamida.

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

Población pediátrica

Se ha estudiado Temozolamida por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. 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

Tabla 6. Resumen de los acontecimientos notificados con Temozolamida en la postcomercialización.	
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes:	infección por citomegalovirus, reactivación de infección de tipo citomegalovirus, virus hepatitis B, meningococcal meningitis, hepatitis.
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.

SOBREDOSIS

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1.000 y 1.250 mg/m² (dosis total por ciclo de 5 días). La toxicidad limitante de dosis fue hematológica y se notificó con todas las dosis, pero espera que sea mas grave a dosis mas 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, piroxia, fracaso multiorgánico y muerte. Se han notificado caso de pacientes que han tomado la dosis recomendada durante mas de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) notificándose reacciones adversas como supresión de medula 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.

En **Paraguay:** En caso de intoxicación por sobredosificación, recurrir al centro nacional de toxicología. Avda.Gral.Santos y T.S.Mongelos -Teléfono: 205 800

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Las cápsulas no se deben abrir. Si una cápsula se rompiera, se debe evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si Temozolamida entra en contacto con la piel o mucosas, debe lavarse inmediata y concienzudamente con jabón y agua. Se debe informar a los pacientes para que mantengan las cápsulas fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos

CONSERVACION

Mantener a temperatura ambiente menor a 30 °C. Proteger de la humedad.

PRESENTACION: Envases conteniendo 5 capsulas duras.



Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 53.985.
LABORATORIO LKM S.A., Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez. 120760-00