

TOCITRAP® 140/180

TEMOZOLOMIDA 140 y 180 mg

COMPOSICION:

TOCITRAP® 140

Cada cápsula contiene:

Temozolomida 140,0 mg
Excipientes: Manitol SD 200, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal, Ácido Tartárico, Ácido Estéarico c.s.

TOCITRAP® 180

Cada cápsula contiene:

Temozolomida 180,0 mg
Excipientes: Manitol SD 200, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal, Ácido Tartárico, Ácido Estéarico c.s.

Código ATC: L01AX03.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico.

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Las cápsulas de TOCITRAP® están indicadas en el tratamiento de pacientes con: glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico, de manera concomitante con radioterapia y después como tratamiento adyuvante.

Glioma maligno, como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presente recurrencia o progresión después del tratamiento estándar.

TOCITRAP® Cápsulas también está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico.

Propiedades:

Grupo farmacoterapéutico:

Agentes antineoplásicos - Otros agentes alquilantes. 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 (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.

CONTRAINDICACIONES

TOCITRAP® está contraindicado en pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad a sus componentes o a la dacarbacina (DTIC). TOCITRAP® está contraindicado para su uso durante el embarazo. TOCITRAP® está contraindicado en pacientes con mielosupresión severa.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico.

PRESENTACION:

TOCITRAP® 140:

Envases conteniendo 5 y 21 cápsulas.

TOCITRAP® 180:

Envases conteniendo 5 cápsulas.

CONSERVACION:

Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a 30°C.

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

**ANTE CUALQUIER DUDA,
CONSULTE A SU MEDICO.**

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

Fecha de última revisión: Noviembre 2010

Pacientes masculinos:

Contracepción efectiva debe ser utilizada en pacientes masculinos bajo terapia con TOCITRAP®. La Temozolomida puede tener efectos genotóxicos. Los pacientes masculinos tratados con Temozolomida deben ser informados para evitar la procreación durante la terapia o después de los 6 meses de finalizada. Deben ser advertidos sobre la crioconservación de la esperma, previa al tratamiento, ya que existe la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con Temozolomida.

No abrir las cápsulas. Si una cápsula se rompiera, evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si se produjera contacto, lavar el área afectada. Mantener las cápsulas fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. Su ingestión puede ser letal.

SOBREDOSIFICACION

Dosis mayores, hasta 1000 mg/m², han sido ingeridas como dosis única, presentando efectos adversos esperados, como neutropenia, y trombocitopenia. La evaluación hematológica es recomendada en estos pacientes, así como soporte médico institucionalizado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 808-2655

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.
Certificado N° 53.985



Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina.
Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico.

120521-00

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, náusea y vómito). Cuenta absoluta de neutrófilos $1.5 \times 10^9/l$, cuenta plaquetaria $100 \times 10^9/l$. 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 como adyuvante de acuerdo con los criterios que se muestran en las tablas 2 y 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
REDUCCION O DISCONTINUACION DE TOCITRAP® DURANTE EL TRATAMIENTO ADYUVANTE

Toxicidad	Interrupción	Discontinuación
Cuenta absoluta de neutrófilos	$< 1.0 \times 10^9/l$	Véase pie de tabla, nota B
Cuenta absoluta de plaquetas	$< 50 \times 10^9/l$	Véase pie de tabla, nota B
Toxicidad no hematológica (excepto para alopecia náusea y vómito)	CTC grado 3	CTC grado 4

Nota B: TOCITRAP® es discontinuado si se requiere la dosis de reducción a $< 100 \text{ mg/m}^2$ o si el mismo grado de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náusea y vómito) 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 5 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 $1.5 \times 10^9/l$ y el de plaquetas de $100 \times 10^9/l$ en el día 1 del siguiente ciclo oral a una dosis de 200 mg/m² una vez al día por 5 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 una dosis inicial de 150 mg/m² una vez al día por 5 días, aumentando hasta 200 mg/m² una vez al día por 5 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 $1.5 \times 10^9/l$, cuenta plaquetaria $100 \times 10^9/l$. 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 $1.5 \times 10^9/l$, y la cuenta plaquetaria $100 \times 10^9/l$. Si la cuenta absoluta de neutrófilos cae por abajo de $< 1.0 \times 10^9/l$, y la cuenta plaquetaria es $< 50 \times 10^9/l$, 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.

Todos los pacientes: 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.

REACCIONES ADVERSAS

Los trabajos clínicos, según estudios publicados, han demostrado que los efectos adversos observados con mayor frecuencia han sido los trastornos gastrointestinales; entre ellos náuseas (43%) y vómitos (36%). Estos efectos fueron usualmente de grado 1 o 2 (leve a moderado en severidad) y fueron autolimitados y controlados con terapia antiemética. La incidencia en severidad, tanto de las náuseas como del vómito, fue de 4%. Otros eventos adversos reportados frecuentemente incluyen: fatiga (22%), constipación (17%) y dolor de cabeza (14%). También se han reportado anorexia (11%), diarrea (8%), rash, fiebre y somnolencia (6%). Menos frecuentemente reportados (2%-5%), y en orden de frecuencia: dolor abdominal, dolor, vértigo, pérdida de peso, malestar, disnea, alopecia, prurito, rigidez, dispepsia, trastorno del gusto, parestesia y petequias.

Resultados de laboratorio: Se han presentado trombocitopenia grado 3 y 4 (19%) y neutropenia (17%) en los pacientes tratados por glioma, así como 20% y 22%, respectivamente, en los pacientes con melanoma metastásico. Esta sintomatología motivó la hospitalización y/o la suspensión del TOCITRAP® en 8% y 4%, respectivamente, de los pacientes con glioma y 3% y 1.3%, respectivamente, de los pacientes con melanoma. La mielosupresión fue predecible (usualmente dentro de los primeros ciclos, con un nadir entre los días 21 y 28), y la recuperación fue rápida, usualmente dentro de la 1ra.-2da. semanas. No se observó evidencia de mielosupresión acumulativa.

Interacciones

La administración de TOCITRAP® con ranitidina o alimentos, no ocasiona alteración significativa de su absorción. La coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamecepin, ondansetron, antagonista de los receptores H₂, o fenobarbital, no alteran el clearance de eliminación del TOCITRAP®. La coadministración con ácido valproico se asoció con pequeña, pero significativa reducción del clearance de eliminación del TOCITRAP®.

Advertencias

Los pacientes con vómito grado 3 ó 4 de severidad, pueden requerir terapia antiemética antes del inicio del tratamiento con TOCITRAP®.

Parámetros de laboratorio: Previo a la dosificación, se deben conocer los siguientes parámetros: recuento absoluto de neutrófilos, (CAN) $\geq 1.5 \times 10^9/l$ y plaquetas, \geq

$100 \times 10^9/l$. Se debe practicar un hemograma el día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas a partir de ese día, y semanalmente hasta que el CAN esté sobre $1.5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas exceda $100 \times 10^9/l$.

Si el CAN cae a $< 1.0 \times 10^9/l$ o el recuento de plaquetas cae a $< 50 \times 10^9/l$ durante cualquier ciclo, en el próximo ciclo se debería reducir la dosis de TOCITRAP®.

Los niveles de dosificación incluyen:

100 mg/m², 150 mg/m², 200 mg/m². La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m².

Uso en pacientes con disfunción hepático o renal:

La farmacocinética del TOCITRAP® fue comparable en pacientes con función hepática normal o en aquellos con disfunción hepática leve a moderada. No existe información disponible sobre la administración de TOCITRAP® en pacientes con severa disfunción hepática (clase III de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas del TOCITRAP®, no se conoce la cantidad de dosis a reducir de TOCITRAP® en pacientes con disfunción hepática o renal severa. Sin embargo, se debe tener precaución al utilizar TOCITRAP® en estos pacientes.

Uso pediátrico: No existe experiencia clínica con el uso de Temozolomida en niños menores de 3 años de edad. Hay experiencia limitada en niños mayores de 3 años de edad con diagnóstico de glioma.

No existe experiencia clínica con el uso de Temozolomida en pacientes menores de 18 años de edad, con diagnóstico de melanoma.

Uso en pacientes de edad avanzada: En pacientes > de 70 años de edad parece existir un riesgo aumentado de neutropenia y trombocitopenia, comparado a pacientes jóvenes.

Uso durante el embarazo y la lactancia: No existen estudios en mujeres embarazadas. En estudios preclínicos publicados (ratas y conejos), se administró 150 mg/m², demostrándose efectos teratogénicos y tóxicos. Temozolomida no debe ser administrado durante el embarazo.

Si su uso durante el embarazo es considerado, la paciente debe ser informada sobre el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en etapa fértil deben ser advertidas sobre los riesgos de un embarazo mientras están recibiendo TOCITRAP® y durante los 6 meses siguientes al haber discontinuado la terapia con TOCITRAP®. No se dispone de información sobre si Temozolomida es excretado en la leche materna, por lo anterior, no debe ser administrada a la madre durante la lactancia.