



TOCITRAP® 20/100/250

TEMOZOLOMIDA 20, 100 y 250 mg



**CAPSULAS
USO ORAL**
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

TOCITRAP® 20

Cada cápsula contiene:

Temozolomida 20,0 mg
Excipientes: Manitol granular, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal, Ácido Tartárico, Ácido Estéarico c.s.

TOCITRAP® 100

Cada cápsula contiene:

Temozolomida 100,0 mg
Excipientes: Manitol granular, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal, Ácido Tartárico, Ácido Estéarico c.s.

TOCITRAP® 250

Cada cápsula contiene:

Temozolomida 250,0 mg
Excipientes: Manitol granular, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal, Ácido Tartárico, Ácido Estéarico c.s.

CODIGO ATC

L01AX03

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico

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

Absorción

Luego de la administración oral, la temozolomida se absorbe de manera rápida y completa alcanzándose la concentración máxima plasmática después de una hora. La ingesta de comida aumenta el tiempo y reduce el índice de absorción. Cuando la temozolomida se ingiere luego de un desayuno rico en grasas, ocasiona una reducción del 32% y 9% en la Cmax y el AUC respectivamente, aumentando el tiempo en que se alcanza el Cmax de 1 a 2,25 horas.

Distribución

La temozolomida es un débilmente a proteínas plasmáticas, aproximadamente un 15%. Posee un volumen aparente de distribución de 0,4 L/kg.

Metabolismo y eliminación

A pH fisiológico, la temozolomida se hidroliza dando lugar a sus especies activas MTIC y metabolito ácido de temozolomida. Luego MTIC se hidroliza para dar lugar a 5-amino-imidazol-4-carboxamida o AIC del cual se sabe que actúa como un intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos y a metilhidrazina que se cree que actúa como un agente alquilante. Las isoenzimas correspondientes al citocromo P450 juegan un pequeño rol en el metabolismo de la temozolomida y MTIC. En comparación con el AUC de temozolomida la exposición a MTIC y AIC es 2,4 y 23% respectivamente.

Excreción

Luego de la administración de una dosis radiactiva de temozolomida, alrededor del 38% se recupera a los 7 días, el 37,7% en orina y el 0,8% en heces. La mayor parte de la radiactividad recuperada en orina es bajo la forma de temozolomida inalterada (5,6%), AIC (12%), metabolito ácido de temozolomida (2,3%) y metabolitos polares no identificados (17%). El clearance total de temozolomida es alrededor de 5,5 L/hr/m². La temozolomida posee una eliminación rápida con una vida media de eliminación de 1,8 horas exhibiendo una farmacocinética lineal en un rango de dosis que va de 75 a 250 mg/m²/día.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad: estudios farmacocinéticos indican que la edad en el rango de 19-78 años no influye en la farmacocinética de la temozolomida.

Género: estudios farmacocinéticos indican que el clearance de temozolomida es 5% menor (ajustado a la superficie corporal) en mujeres que en hombres.

Raza: no se ha estudiado el efecto de la raza sobre la farmacocinética de la temozolomida.

Insuficiencia renal: el análisis farmacocinético indicó que en un rango de clearance de creatinina que va de 36 a 130 ml/min/m² no posee efecto sobre el clearance de temozolomida luego de la administración por vía oral. No se ha estudiado la farmacocinética de la temozolomida en pacientes con insuficiencia renal severa (Clcr <36 ml/min/m²). Deberá tenerse precaución cuando se la administre a pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado la farmacocinética de la temozolomida en pacientes bajo tratamiento de diálisis.

Insuficiencia hepática: no se observa ningún cambio en la farmacocinética de la temozolomida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin embargo, deberá tomarse precaución cuando la temozolomida sea administrada a pacientes con insuficiencia hepática.

Estudios clínicos

Melanoma metastásico

En un estudio multicéntrico de fase III, pivote y aleatorizado, donde participaron pacientes con melanoma metastásico avanzado o presentación inicial de la enfermedad, la eficacia clínica de la temozolomida fue determinada. Los pacientes no habían recibido tratamiento previo para melanoma metastásico ni habían tenido metástasis cerebrales por melanoma. El estudio

consistió en comparar la eficacia de la temozolomida con el tratamiento estándar realizado con dacarbazina (DTIC) siendo el punto final la sobrevida global. Como objetivo secundario estaba la Sobrevida Libre de Progresión (SLP) y la tasa de respuesta.

Se reclutó un total de 306 pacientes con melanoma metastásico avanzado de los cuales 156 recibió temozolomida y 149 recibió dacarbazina. En ambos grupos de tratamiento, las características demográficas y de la enfermedad estuvieron balanceadas. Para los pacientes que recibieron temozolomida, la mediana de sobrevida global fue mayor en comparación con la de los pacientes que recibieron dacarbazina (7,7 y 6,4 meses respectivamente, p=0,02).

Asimismo, la SLP con la temozolomida fue significativamente mayor (p= 0,012, 1,9 meses) en comparación con la dacarbazina u DTIC (1,5 meses) y la tasa de respuesta global para la temozolomida y la dacarbazina fue del 13,5% y 12,1% respectivamente.

Metástasis cerebrales

La eficacia clínica de la temozolomida fue determinada en diversos estudios. Uno de ellos, fue un estudio de fase II en el cual participaron 41 pacientes con metástasis cerebral recurrente o progresiva y a los que se les administró dosis de temozolomida de 150 mg/m²/día (ó 200 mg/m²/día en aquellos que no habían recibido previamente quimioterapia) durante 5 días y en ciclos de 28 días. Dentro de los tumores primarios se incluyeron 22 de pulmón de células no pequeñas o CPCNP, 10 de mama, 3 melanomas, 2 de pulmón de células pequeñas o CPCC, uno de ovario y uno de endometrio. La mayoría de los pacientes padecían tres o más metástasis y todos habían recibido previamente tratamiento con radioterapia cerebral total. De 34 pacientes evaluables con radiología, dos de ellos presentaron una respuesta parcial, 15 presentaron una estabilización de la enfermedad mientras que el resto presentó una progresión de la enfermedad. La mediana de sobrevida global fue de 6,62 meses. En alrededor del 41% de los pacientes con metástasis cerebrales recurrentes de una variedad de tumores primarios, la temozolomida logró controlar la enfermedad ya sea por respuesta parcial o por una estabilización de la misma.

En otro ensayo realizado por el Hellenic Cooperative Oncology Group en el que participaron pacientes con metástasis cerebrales ampliamente pre-tratados se evaluó la eficacia y seguridad de la temozolomida, la cual se les administró en dosis de 150 mg/m²/día por 5 días en ciclos de 28 días hasta que se presentara toxicidad inaceptable o una progresión de la enfermedad. Participaron 29 pacientes con metástasis cerebrales: 12 de CPCNP, 6 de CPCC, 4 de cáncer de mama, 2 de melanoma y 5 de otros tumores. El 58% de los 24 pacientes evaluables murieron o tuvieron progresión clínica. Un paciente presentó una respuesta parcial y cuatro presentaron una estabilización de la enfermedad. La mediana de sobrevida global fue de 4,5 meses y la mediana de tiempo de progresión fue de 3 meses.

En 10 pacientes (37%) se observó una mejoría (definida como posible o definitivamente mejor) en los síntomas neurológicos mientras que en 2 pacientes no se reportó ningún cambio en su estado neurológico.

Podría concluirse que la temozolomida resultó ser segura y efectiva en el tratamiento de las metástasis cerebrales en pacientes ampliamente pre-tratados. Debido a su tolerabilidad, puede usarse en combinación con otros agentes o regímenes citotóxicos. Se realizó un estudio de Fase II con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de la temozolomida en las metástasis cerebrales de CPCNP en pacientes pre-tratados. En dicho estudio participaron 30 pacientes a los cuales se les administró temozolomida en dosis de 150 mg/m²/día por 5 días en el primer ciclo, y en caso de no observarse toxicidad hematológica de grado 3 o 4, la dosis se incrementó a 200 mg/m²/día por 5 días cada 28 días en los ciclos subsiguientes. El 10% de los pacientes presentaron una respuesta objetiva con dos remisiones completas. Se observó una estabilización de la enfermedad en un 10% de los pacientes y una progresión de la enfermedad en el 80% de los pacientes. A largo plazo (más de 12 meses después de haber iniciado el tratamiento) sobrevivieron 3 pacientes, 2 con una respuesta objetiva y uno con estabilización de la enfermedad.

La administración de temozolomida no fue interrumpida por ningún paciente debido a toxicidad relacionada con el tratamiento. Se llegó a la conclusión de que la temozolomida es un fármaco activo y seguro en las metástasis cerebrales de CPCNP en pacientes que fueron tratados previamente con radioterapia cerebral total y al menos una línea de quimioterapia.

Se ha estudiado el uso combinado de temozolomida con radioterapia u otros agentes citotóxicos. En un estudio de Fase II, 52 pacientes con metástasis cerebrales no tratados previamente recibieron de manera aleatoria temozolomida en dosis de 75 mg/m²/día combinada con radioterapia convencional fraccionada por 4 semanas (40 Gy en total) o radioterapia sola (40 Gy). El grupo que recibió temozolomida y radioterapia, continuó la administración de temozolomida a 200 mg/m²/día por 5 días cada 28 días por 6 ciclos adicionales. En el grupo que recibió tratamiento combinado tuvo un índice de respuesta objetiva significativamente mayor (p=0,017). El 96% de los pacientes evaluables del grupo que recibió tratamiento combinado respondió (el 38% de manera completa y el 58% de manera parcial).

De los que recibieron radioterapia sola, 14 de 21 pacientes evaluables respondieron (el 33% de manera completa y el 33% de manera parcial). Una marcada mejoría neurológica se reportó en el grupo que recibió temozolomida y la proporción de pacientes que requirieron la administración de corticosteroides luego del tratamiento fue menor en el grupo que recibió temozolomida y radioterapia en comparación con el que recibió radioterapia sola (87% vs 91% respectivamente).

En otro estudio en el que participaron 82 pacientes con metástasis cerebrales, éstos fueron aleatorizados para recibir radioterapia cerebral total (30 Gy) con o sin temozolomida de manera concomitante (dosis de 75 mg/m²/día de temozolomida) más de dos ciclos de temozolomida (200 mg/m²/día por 5 días). En el día 30 no se observó diferencia significativa entre las respuestas radiológicas de ambos grupos, solo se reportó un mayor porcentaje de estabilización de la enfermedad (41% vs 29%) y menor porcentaje de progresión de la enfermedad (12% vs 15%) en el grupo combinado en comparación con el que recibió radioterapia sola. A los 90 días no se registró diferencia significativa entre las respuestas radiológicas de ambos grupos.

Sin embargo, en el grupo que recibió radioterapia y temozolomida de manera concomitante hubo un mayor porcentaje de respuesta completa o respuesta parcial y de estabilización de la

enfermedad y un menor porcentaje de progresión de la enfermedad (7% vs 22%) cuando se comparó con el grupo que recibió radioterapia sola. El porcentaje de pacientes que presentó una sobrevida libre de progresión fue del 54% para aquellos que recibieron radioterapia sola y del 72% para los que recibieron radioterapia y temozolomida de manera concomitante (p= 0,03). Para el grupo que recibió radioterapia, la mediana de sobrevida fue de 3,1 meses mientras que para el que recibió radioterapia concomitante con temozolomida fue de 4,5 meses.

La causa de muerte fue neurológica en el 69% de los pacientes que pertenecían al grupo que recibió radioterapia sola y en el 41% de los pacientes que recibieron radioterapia y temozolomida (p=0,029). Se puede concluir que la administración concomitante de radioterapia y temozolomida fue bien tolerada y resultó en una SLP de metástasis cerebral a los 90 días significativamente mayor.

En lo que se refiere al uso de la temozolomida en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en pacientes con metástasis cerebrales recurrentes de cáncer pulmonar, se reportaron casos del uso de temozolomida con etoposído oral (50 mg/m² por 10 días en un ciclo de 28) o gemcitabina (1,000 mg/m² semanalmente por 2 semanas en un ciclo de 3 semanas), siendo dichos regímenes extremadamente bien tolerados con respuestas dramáticas y duraderas incluyendo la resolución completa de muchas lesiones cerebrales y la disminución del tamaño del resto.

En un estudio en el que participaron 19 pacientes con metástasis cerebrales de tumores sólidos se los trató con temozolomida (en dosis de 200 mg/m² entre 1 a 5 días) y doxorubicina liposomal pegilada (en dosis de 35 mg/m² en el día 1) cada 28 días. La recuperación completa se alcanzó en 3 pacientes y la recuperación parcial en 4 pacientes, obteniéndose un índice de respuesta global del 36,8%.

Mediante un cuestionario de evaluación funcional de terapia general de cáncer (FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General questionnaire) se demostró una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes. La sobrevida libre de progresión fue de 5,5 meses y la mediana de sobrevida global fue de 10,0 meses.

Se ha reportado en 32 pacientes con metástasis cerebrales de tumores sólidos, el uso de temozolomida en dosis de 150 mg/m²/día (en pre-tratados con quimioterapia) o 200 mg/m²/día (sin quimioterapia previa) por 5 días, en combinación con cisplatino a dosis de 75 mg/m² en el día 1, cada 28 días. La recuperación completa se alcanzó en un paciente, la recuperación parcial en 9 pacientes y la estabilización de la enfermedad en 5 pacientes. La mediana de tiempo para progresión de la enfermedad fue de 2,9 meses y la mediana de sobrevida global fue de 5,5 meses. La combinación de temozolomida con cisplatino puede considerarse una combinación activa y bien tolerada en pacientes con metástasis cerebrales de tumores sólidos.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de reciente 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 período 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	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Cuenta absoluta de plaquetas	≥ 10 y < 100 x 10 ⁹ /l	< 10 x 10 ⁹ /l
Toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náusea y vómito)	CTC grado 2	CTC grado 3 o 4

Nota: la dosis de TOCITRAP puede ser continuada a lo largo de los 42 días del período 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 25 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 incrementa 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 subsiguiente 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 nota al pie de tabla
Cuenta absoluta de plaquetas	< 50 x 10 ⁹ /l	Véase nota al pie de tabla
Toxicidad no hematológica (excepto para alopecia náusea y vómito)	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 una 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

TOCITRAP está contraindicado en pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad a sus componentes o a la dacarbazina debido a que ambas drogas dan por metabolismo el 5-(3-metiltriazen-1-il)-imidazol-4-carboxamida (MTIC). TOCITRAP está contraindicado en pacientes con mielosupresión severa y en el embarazo.

ADVERTENCIAS

Mielosupresión

Pacientes que estén bajo tratamiento con TOCITRAP pueden experimentar mielosupresión que incluye pancitopenia prolongada pudiendo dar lugar a anemia aplásica que en algunos casos puede llegar a ser fatal. La exposición concomitante a fármacos asociados con anemia aplásica como la carbamazepina, la fenitoína y la sulfometoxazol/trimetoprima puede complicar en algunos casos el análisis. Antes de iniciar el tratamiento con TOCITRAP, los pacientes deberán tener un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/l$ y un recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/l$. Un recuento sanguíneo completo deberá realizarse al día 22, es decir 21 días luego de la primera dosis, o 48 horas después, y de manera semanal hasta que el recuento absoluto de neutrófilos se encuentre por encima de 1.5 x 10⁹/l y el recuento plaquetario exceda 100 x 10⁹/l.

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar mielosupresión son las mujeres y las personas de edad avanzada.

Síndrome mielodisplásico

Se han observado casos de síndrome mielodisplásico que incluye leucemia mieloide.

Neumonía asociada a *Pneumocystis carinii*

Tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme se requiere tratamiento de profilaxis contra la neumonía causada por *Pneumocystis carinii* en pacientes que se encuentran recibiendo TOCITRAP de manera concomitante con radioterapia por un régimen de 42 días.

La administración de temozolomida durante un período de tiempo prolongado puede causar un aumento en el riesgo de padecer neumonía causada por *Pneumocystis carinii*. Pacientes bajo tratamiento con temozolomida, en especial aquellos que reciben esteroides, deberán ser observados de cerca ante un posible desarrollo de neumonía causada por *P. carinii*.

Test de laboratorio

Deberá realizarse un recuento sanguíneo completo antes de la iniciación del tratamiento con temozolomida concomitantemente con radioterapia y semanalmente durante el tratamiento.

Para los ciclos de 28 días, deberá realizarse el recuento sanguíneo completo antes del tratamiento en el día 1 y en el día 22 de cada ciclo. Si el recuento absoluto de neutrófilos y de plaquetas caen por debajo de 1.5 x 10⁹/l y 100 x 10⁹/l respectivamente, los recuentos sanguíneos completos deberán realizarse semanalmente.

Interacciones medicamentosas

La administración de TOCITRAP con ranitidina o alimentos, no ocasiona alteración significativa de su absorción. La coadministración de dexametasona, proclorperazina, penitón, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores histamínicos H2, fenobarbital no alteran el clearance de TOCITRAP. La coadministración con ácido valproico se asoció con una pequeña, pero significativa reducción del clearance de TOCITRAP.

PRECAUCIONES

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Efectos teratogénicos. Categoría D. Cuando se administra a mujeres embarazadas, la temozolomida puede causar daño fetal. La administración por vía oral en ratas y conejos de dosis de temozolomida 0.38 y 0.75 veces mayor que la dosis recomendada en adultos (75 y 150 mg/m²) durante cinco días consecutivos en el período de organogénesis causó numerosas malformaciones en tejidos blandos y en el esqueleto en ambas especies. Dosis de temozolomida equivalentes a 0.75 veces la dosis recomendada en humanos (150 mg/m²) causó un incremento en el número de resorciones embrionarias. No se han realizado estudios controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Si TOCITRAP es utilizado durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, deberá ser advertida sobre el riesgo potencial que implica para el feto. Las mujeres en edad fértil deberán ser advertidas sobre la necesidad de prevenir el embarazo durante la terapia con temozolomida.

Lactancia

No se sabe si la temozolomida es excretada en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son eliminados por la leche humana y por el potencial de provocar reacciones adversas serias en niños en etapa de lactancia y tumorigenicidad mostrada en estudios con animales, deberá decidirse sobre discontinuar la lactancia o el tratamiento teniendo en cuenta la importancia que representa la administración de temozolomida para la madre.

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 criopreservación del esperma, previa al tratamiento, ya que existe la posibilidad de infertilidad reversible debido a la terapia con temozolomida.

Paciente de edad avanzada

No se han realizado estudios que incluyan un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si responden de manera diferente que los pacientes jóvenes. Otras experiencias realizadas no han identificado diferencias en la respuesta entre pacientes ancianos y jóvenes.

La selección de la dosis en pacientes de edad avanzada deberá realizarse de manera cuidadosa debido a la mayor incidencia de insuficiencia hepática, renal, alteraciones en la función cardíaca, la presencia concomitante de otras enfermedades o el uso de otros fármacos. En pacientes > 70 años de edad parece existir un riesgo aumentado de neutropenia y trombocitopenia en el primer ciclo de tratamiento, comparado con pacientes jóvenes. En pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes de edad avanzada y pacientes jóvenes.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Se han realizado dos estudios de carátula abierta con temozolomida en el que participaron pacientes pediátricos de 3 a 18 años a los que se les administró dosis de 160 a 200 mg/día durante 5 días cada 28 días. En un estudio, participaron 29 pacientes con glioma de tronco encefálico recurrente y 34 pacientes con astrocitoma de grado alto recurrente. Todos los pacientes padecieron recurrencias luego de la cirugía y la terapia con radiación, mientras que el 31% poseían también una progresión de la enfermedad luego de la quimioterapia. En el otro estudio realizado con el Grupo de Oncología Infantil, 122 pacientes participaron incluyendo aquellos con blastoma medular, alto grado de astrocitoma, bajo grado de astrocitoma, glioma de tronco encefálico, ependimoma y otros tumores del sistema nervioso central, y no relacionados con el sistema nervioso central. El perfil de toxicidad de temozolomida es similar en pacientes pediátricos y adultos.

Uso en pacientes con disfunción hepática 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 Chile) 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.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad.

A dosis menores que la máxima recomendada para humanos, la temozolomida resultó ser carcinogénica en ratas. Cuando se le administró por vía oral durante 5 días consecutivos cada 28 días durante 6 ciclos tanto a machos como hembras en dosis de 0.13 a 0.63 veces la dosis máxima recomendada en humanos

(25-125 mg/m²), la temozolomida produjo carcinomas mamarios. La temozolomida también produjo fibrosarcomas en el corazón, ojo, vesícula seminal, glándulas salivales, cavidad abdominal, útero y próstata. A dosis 0.5 veces la máxima dosis diaria, produjo carcinomas en las vesículas seminales, schwannomas en el corazón, nervio óptico, glándula harediana y adenomas en la piel, pulmón, pituitaria y tiroides. Luego de 3 ciclos a la dosis diaria máxima recomendada, la temozolomida produjo tumores mamarios. La temozolomida es tanto mutagénica como clastogénica. En el test de Ames de mutagénesis bacteriana reversible, la temozolomida incrementó la frecuencia de reversiones tanto en ausencia como presencia de activación metabólica. A su vez, resultó ser clastogénica en linfocitos humanos tanto en presencia como ausencia de activación metabólica.

Con respecto a la fertilidad, la temozolomida produce infertilidad en los machos. En dosis que son 0.25 y 0.63 veces la máxima recomendada en humanos (50 y 125 mg/m²) produjo formación de esperma inmaduro en ratas y perros respectivamente. También produjo atrofia testicular en perros con dosis 0.63 veces la dosis máxima recomendada en humanos (125 mg/m²).

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 peticuas.

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.

Experiencia postmarketing

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en la etapa postmarketing de temozolomida: reacciones alérgicas incluyendo anafilaxis, eritema multiforme que desapareció cuando se discontinuó el tratamiento. Se han reportado casos de necrosis epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson.

Casos de hepatotoxicidad incluyendo aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, colestasis y hepatitis fueron reportados. Se informaron casos de infecciones oportunistas tales como neumonía causada por *Pneumocystis carinii*. Se reportaron casos de neumonitis intersticial, alveolitis y fibrosis pulmonar. También se informaron casos de pancitopenia prolongada que puede dar lugar a anemia aplásica que en algunos casos su resultado fue fatal.

SOBREDOSIS

Dosis mayores, hasta 1000 mg/m², han sido ingeridas como dosis única, presentando efectos adversos esperados como neutropenia y trombocitopenia.

Una dosis de 2000 mg/día fue tomada durante 5 días por un paciente y se observaron las siguientes reacciones adversas: pancitopenia, pirexia, fallo multiorgánico y muerte. También se han reportado casos de pacientes que se extendieron de los 5 días de tratamiento (hasta 64 días) que presentaron reacciones adversas tales como supresión de la médula ósea, que en algunos casos fue severa y prolongada, e infecciones y muerte. La evaluación hematológica es recomendada en estos pacientes, así como soporte médico institucionalizado.

Ante la eventualidad de una sobredosisación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (01) 4962-6666/2247 HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777 HOSPITAL FERNANDEZ: (011) 4801-7767/4808-2655

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.

En Paraguay: En caso de intoxicación por sobredosisación, concurrir al Centro Nacional de Toxicología. Av. Gral. Santos y T. S. Mongelos - Tel.: 205 800.

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30°C. Proteger de la humedad.

PRESENTACIONES

TOCITRAP 20 en envases conteniendo 5 y 21 cápsulas. TOCITRAP 100 en envases conteniendo 5 y 21 cápsulas. TOCITRAP 250 en envases conteniendo 5 cápsulas.

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas"

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

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

Fecha última revisión: agosto 2011

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. Dir. Téc.: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico.

1202686-01