

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

I. Denominación Distintiva

TEMODAL®

II. Denominación Genérica

Temozolomida

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Cápsulas

Cada cápsula contiene:

Temozolomida.....5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg o 250 mg
Excipiente cbp.....1 cápsula

TEMODAL® es una cápsula de cuerpo duro blanca opaca, con tapa de color e impresa con tinta negra.

IV. Indicaciones Terapéuticas

Temodal está indicado para el tratamiento de pacientes con:

- Glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico concomitante con radioterapia y después como tratamiento adyuvante.
- Glioma maligno, como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después del tratamiento estándar.

Temodal también está indicado como tratamiento de primera línea para pacientes con melanoma metastásico avanzado.

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Absorción

Después de su administración oral en pacientes adultos, TEMODAL® se absorbe rápida y totalmente y las concentraciones pico se alcanzan tan rápidamente como 20 minutos después de la dosis, (tiempos promedio entre 0.5 y 1.5 horas). En un experimento temozolomida radiomarcada con ¹⁴C, la excreción fecal promedio de ¹⁴C durante 7 días después de la dosis fue de 0.8%, lo que indica una absorción completa.

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

Distribución

Las concentraciones plasmáticas de temozolomida aumentaron en función de la dosis. El volumen de distribución aparente promedio en pacientes adultos y pediátricos después de una dosis única de TEMODAL® varió entre 0.35 a 0.63 L/Kg y 0.35 a 0.41 L/Kg respectivamente. La depuración plasmática, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis, poseen coeficientes de variación muy bajos y son predecibles y reproducibles. La temozolomida se elimina rápidamente y no se acumula en el plasma después de múltiples dosis diarias. Los pacientes pediátricos tuvieron un AUC más alta con una dosis comparable (por m² BSA) que los pacientes adultos.

TEMODAL® presenta una baja unión a proteínas (12% a 16%), de este modo, se espera que no interactúe con agentes de alta unión a proteínas.

Metabolismo y eliminación

Las vías principales de eliminación de TEMODAL® del plasma fueron la hidrólisis no enzimática a MTIC y la excreción renal del fármaco original. Después de la administración oral, aproximadamente el 5% de la dosis se recupera sin cambios en la orina después de 24 horas y el remanente del ¹⁴C recuperado se excreta como 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), ácido carboxílico de temozolomida (TMA) o como metabolitos polares no identificados.

El TMA (ácido carboxílico de temozolomida) fue el único metabolito importante y la excreción urinaria de TMA contabilizó menos de 3% de la dosis de TEMODAL®. El metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450) evaluado al medir los niveles de TMA no contribuyó de manera significativa a la eliminación plasmática de TEMODAL®, de este modo, la eliminación de TEMODAL® no deberá ser afectada a un grado clínicamente significativo debido a la interacción de medicamentos, ni la administración de TEMODAL® altera el metabolismo de otros medicamentos.

El análisis de la farmacocinética de TEMODAL basado en la población reveló que la eliminación del plasma de TEMODAL® es independiente de la edad, función renal, función hepática, consumo de tabaco o el uso de dexametasona, procloroperacina, fenitoína, carbamacepina, ondansetrón, antagonistas de receptores H₂ o fenobarbital. La eliminación de TEMODAL® se relacionó significativamente con el tamaño del cuerpo y más aún con el área de superficie corporal. Las pacientes femeninas tuvieron una menor depuración que los pacientes masculinos, estadística pero no clínicamente significativa.

En un estudio cruzado, abierto, de dos fases de farmacocinética de temozolomida oral e intravenosa en pacientes con malignidades primarias del SNC, se determinó que TEMODAL® polvo para solución por infusión, administrado durante 90 minutos, fue bioequivalente para C_{max} y AUC de temozolomida y MTIC en comparación a las cápsulas orales de TEMODAL®, después de la administración de una dosis de 150 mg/m². Los valores promedio de C_{max} para temozolomida y MTIC fueron de 7.4 µg/mL y 320 ng/mL, respectivamente, después de una infusión intravenosa de 90 minutos. Los valores promedio del AUC (I) de temozolomida y MTIC fueron de 25 µg•hr/mL y 1,004 ng•hr /mL, respectivamente.

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

VI. Contraindicaciones

TEMODAL® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a sus componentes. TEMODAL también está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad a la dacarbacina (DTIC), dado que ambos fármacos se metabolizan a MTIC.

TEMODAL está contraindicado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (Véase RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA). Pacientes con mielosupresión grave.

VII. Precauciones Generales

Pacientes que recibieron TEMODAL® de forma concomitante con radioterapia en un estudio piloto con un esquema prolongado de 42 días mostraron un riesgo particular para desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP). Por lo tanto se requiere profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis carinii* en todos los pacientes que reciben TEMODAL® de manera concomitante a radioterapia por 42 días (con un máximo de 49 días). Puede existir una ocurrencia mayor de PCP cuando la temozolomida se administre durante un régimen de dosificación más prolongado. Sin embargo, todos los pacientes que reciban temozolomida, en particular aquellos que reciban esteroides, deberán ser observados cuidadosamente debido al desarrollo de PCP, sin importar el régimen.

Tratamiento antiemético:

Comúnmente, con el uso de TEMODAL se asocian náusea y vómito y se proporciona guía:

Pacientes con glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico:

- Se recomienda profilaxis antiemética previa a la dosis inicial de TEMODAL® de manera concomitante.
- Se recomienda fuertemente profilaxis antiemética durante la fase adyuvante.

Pacientes con glioma progresivo o recurrente: Pacientes que han experimentado vómito intenso (Grados 3 ó 4), en ciclos previos de tratamiento pueden requerir terapia antiemética.

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

Parámetros de laboratorio para la modificación de dosis en glioma recurrente o progresivo o melanoma maligno: Los pacientes tratados con TEMODAL® pueden experimentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede resultar en anemia aplásica, que en algunos casos ha dado lugar a un resultado fatal. En algunos casos, la exposición a fármacos concomitantes asociados con anemia aplásica, incluyendo carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol / trimetoprima, complica la evaluación. Antes de la administración, se deben satisfacer los siguientes parámetros de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$. Se debe realizar una biometría hemática completa el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de ese día, y semanalmente hasta obtener una ANC que haya sobrepasado $1.5 \times 10^9/L$ y un recuento de plaquetas que exceda $100 \times 10^9/L$. Si el valor de ANC cae a $<1.0 \times 10^9/L$ o el de plaquetas es $<50 \times 10^9/L$ durante cualquier ciclo, el siguiente ciclo debe reducirse en 50 mg/m^2 . La dosis mínima recomendada es de 100 mg/m^2 (Véase **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN** para obtener información detallada acerca de la dosificación en glioma maligno recurrente o progresivo, melanoma maligno y glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado.)

Poblaciones especiales

Efectos sobre la función renal: La función renal determinada por la depuración de creatinina estimada no afectó la eliminación de TEMODAL®.

Efectos sobre la función hepática: No se observaron tendencias cuando la depuración de TEMODAL® fue trazada contra parámetros individuales de función hepática. Esto incluye albúmina y proteínas totales en suero, así como índices de enfermedad hepatocelular como fosfatasa alcalina, SGOT, SGPT, y bilirrubina. La farmacocinética de temozolomida en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada (Clase I – II de Child-Pugh) fue similar a la observada en pacientes sin enfermedad hepática. La farmacocinética no está bien definida en pacientes con función hepática gravemente deteriorada. Con base en la farmacocinética de la temozolomida, no son necesarias reducciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

El daño hepático, incluyendo la insuficiencia hepática fatal, se ha notificado muy raramente en pacientes tratados con temozolomida. Deben llevarse a cabo pruebas de función hepática basales antes de iniciar el tratamiento. Si son anormales, el médico debe evaluar el beneficio/riesgo antes de iniciar temozolomida, incluyendo el potencial de insuficiencia hepática mortal. Para los pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días las pruebas de función hepática se deben repetir a mitad de camino durante este ciclo. Para todos los pacientes, se deben checar las pruebas de función hepática después de cada ciclo de tratamiento. Para los pacientes con alteraciones significativas de la función hepática, el médico debe evaluar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento. La toxicidad hepática puede ocurrir varias semanas o más después del último tratamiento con temozolomida.

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

Adicionalmente, se ha reportado hepatitis por reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), resultando en algunos casos en muerte. Debe buscarse infección por VHB antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes con evidencia de infección previa por VHB deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y de laboratorio de hepatitis o reactivación del VHB durante y por varios meses después del tratamiento con TEMODAL. El tratamiento debe interrumpirse en pacientes con evidencia de infección activa de hepatitis B.

Uso pediátrico: No se cuenta con experiencia clínica con el uso de TEMODAL® en niños menores de 3 años. Melanoma: No hay experiencia clínica en pacientes menores de 18 años.

Uso en pacientes ancianos: en estudios clínicos, los pacientes ancianos (mayores de 70 años) parecen presentar un riesgo mayor de neutropenia y trombocitopenia en comparación con los pacientes más jóvenes.

Excipientes: este medicamento contiene lactosa; por lo tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, con insuficiencia de lactosa o con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

En estudios pre-clínicos en ratas y conejas que recibieron 150 mg/m², se demostraron teratogénesis y/o toxicidad fetal. No se realizaron estudios en mujeres embarazadas. TEMODAL® puede usarse durante el embarazo, sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil, que eviten el embarazo mientras reciban tratamiento con TEMODAL®. Si debe considerarse el uso de este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando TEMODAL®, debe advertírsele del daño potencial para el feto. No se sabe si TEMODAL® se excreta en la leche humana, por lo tanto se debe tomar una decisión acerca de interrumpir la lactancia o suspender la terapia con TEMODAL®.

Los efectos en los testículos tanto en ratas como en perros sugieren una posibilidad importante de efectos reproductivos adicionales tales como infertilidad y posiblemente efectos retrasados en la descendencia resultando en daño genético a las células germinales (es posible una mutación de las células germinales que pueda ser transmitida a los descendientes). Si se considera que estudios de múltiples ciclos indicaron toxicidad testicular, deberán usarse anticonceptivos efectivos tanto en hombres como en mujeres bajo tratamiento con TEMODAL®. Tomando en cuenta que temozolomida se convierte rápidamente en MTIC, su potencial tumorigénico no es inesperado. Esto es consistente con lo que se ha observado con otros agentes alquilantes, incluyendo los que producen MTIC. El potencial general oncogénico de la temozolomida en ratas parece ser específico de especies y no es particularmente diferente a otros fármacos citotóxicos.

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

Las cápsulas de TEMODAL® no deben abrirse ni masticarse sino ingerirse completas con un vaso de agua. Si la cápsula se daña, evite el contacto del contenido del polvo con la piel o membranas mucosas. En caso de contacto con el polvo, deben lavarse bien las manos. (Véase Dosis y Vía de Administración)

IX.Reacciones Secundarias y Adversas

Experiencia de estudios clínicos en pacientes tratados con cápsulas de TEMODAL

Pacientes con glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico

La tabla 1 incluye los eventos adversos surgidos durante el tratamiento (causalidad no determinada durante los estudios clínicos) en pacientes con glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico durante las fases de tratamiento concomitante y adyuvante.

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

Tabla 1: TEMODAL (TMZ) y radioterapia:
Eventos derivados del tratamiento emergente durante el tratamiento concomitante y adyuvante
 Muy Frecuente (>1/10); Frecuente (>1/100, < 1/10); Poco frecuentes (>1/1000, < 1/100)
CIOMS III

Sistema corporal	TMZ + Radioterapia concomitante n=288*	TMZ Terapia Adyuvante n=224
<u>Infecciones e infestaciones</u>		
Frecuentes:	Candidiasis oral, infección por herpes simple, faringitis, infección de herida.	Candidiasis oral, infección,
Poco frecuentes :		Herpes simple, Herpes Zoster, síntomas pseudogripales
<u>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</u>		
Frecuentes:	Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia	Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia
Poco frecuentes:	Anemia, neutropenia febril	Linfopenia, petequias
<u>Trastornos endócrinos.</u>		
Poco frecuentes:	Síndrome Cushingoide	Síndrome Cushingoide
<u>Trastornos del metabolismo y nutrición</u>		
Muy frecuentes:	Anorexia	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglucemia, pérdida de peso	Pérdida de peso
Poco frecuentes:	Hipocalemia, aumento de la fosfatasa alcalina, incremento de peso	Hiperglucemia, incremento de peso
<u>Trastornos psiquiátricos</u>		
Frecuentes:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio.	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio.

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

Poco frecuentes:	Agitación, apatía, alteración del comportamiento, depresión, alucinaciones	Alucinaciones, amnesia
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		
Muy Frecuentes:	Cefalea	Cefalea
Frecuentes:	Mareo, afasia, alteración del equilibrio, deterioro de la concentración, confusión, disminución de la conciencia, convulsiones, deterioro de la memoria, neuropatía, parestesia, somnolencia trastorno en el habla, temblor.	Mareo, afasia, alteración del equilibrio, deterioro de la concentración, confusión, disfasia, hemiparesia, deterioro de la memoria, trastorno neurológico, neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, trastorno en el habla, temblor.
Poco frecuentes :	Ataxia, deterioro de la cognición, disfasia, trastorno extrapiramidal, marcha anormal, hemiparesia, hiperestesia, hipoestesia, trastorno neurológico, neuropatía periférica, estatus epilepticus.	Ataxia, coordinación anormal, marcha anormal, hemiplejía, hiperestesia, trastorno sensorial.
<u>Transtornos de la visión</u>		
Frecuentes:	Visión borrosa	Visión borrosa, diplopia, defectos del campo visual
Poco frecuentes:	Dolor ocular, hemianopsia, trastornos visuales, disminución de la agudeza y del campo visual	Dolor ocular, resequedad ocular, disminución de la agudeza visual.
<u>Trastornos del oído y laberinto</u>		
Frecuentes:	Disminución de la audición	Disminución de la agudeza auditiva, tinnitus
Poco frecuentes:		

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

	Otalgia, hiperacusia, tinnitus, otitis media	Sordera, otalgia, vértigo
<u>Trastornos cardiacos</u>		
Poco frecuentes:	Palpitaciones	
<u>Trastornos vasculares</u>		
Frecuentes:	Edema, edema de miembros inferiores, hemorragia	Edema de miembros inferiores, hemorragia, trombosis venosa profunda
Poco frecuentes:	Hipertensión, hemorragia cerebral	Edema, edema periférico, embolia pulmonar
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</u>		
Frecuentes:	Tos, disnea	Tos, disnea
Poco frecuentes.	Neumonía, infección respiratoria superior, congestión nasal	Neumonía, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis
<u>Trastornos gastrointestinales</u>		
Muy frecuentes:	Estreñimiento, náusea, vómito	Estreñimiento, náusea, vómito
Frecuentes:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, disfagia, estomatitis	Diarrea, dispepsia, disfagia, boca seca, estomatitis
Poco frecuentes :		Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, gastroenteritis, hemorroides.
<u>Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo</u>		
Muy frecuentes:	Alopecia, exantema	Alopecia, exantema
Frecuentes:	Dermatitis, piel seca, eritema, prurito	Piel seca, prurito

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

Poco frecuentes:	Fotosensibilidad, alteración en la pigmentación, exfoliación cutánea.	Eritema, alteración en la pigmentación, incremento en la diaforesis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Frecuentes:	Artralgias, debilidad muscular	Artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, debilidad muscular
Poco frecuentes:	Lumbalgia, dolor musculoesquelético, mialgia, miopatía	Lumbalgia, miopatía,.
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes:	Polaquiuria, incontinencia urinaria.	Incontinencia urinaria.
Poco frecuentes :		Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		
Poco frecuentes:	Impotencia	Amenorrea, dolor de mama, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación		
Muy frecuentes:	Fatiga	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, dolor, reacción alérgica, , lesión por radiación, edema facial, alteración del gusto	Fiebre, dolor, reacción alérgica, , lesión por radiación, alteración del gusto.
Poco frecuentes :	Rubefacción, bochornos, empeoramiento de la astenia, rigidez, decoloración de la lengua, parosmia, sed.	Empeoramiento de la astenia, dolor, rigidez, alteraciones dentales, edema facial, alteración del gusto.
Trastornos en pruebas de laboratorio		
Frecuentes:	Incremento en ALT	Incremento en ALT

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

Poco frecuentes:	Incremento en gamma GT, incremento en enzimas hepáticas, incremento en AST	
------------------	--	--

* Un paciente aleatorizado para radioterapia únicamente, recibió TEMODAL® más radioterapia

Pruebas de laboratorio:

Se observó mielosupresión, (neutropenia, trombocitopenia), lo cual es una limitante conocida de la toxicidad de la mayoría de los agentes citotóxicos, incluyendo TEMODAL®. Cuando las anormalidades de laboratorio y los eventos adversos fueron combinados a lo largo de la fase concomitante y como terapia adyuvante, las anormalidades en los neutrófilos grado 3 ó 4, incluyendo eventos de neutropenia, fueron observadas en 8% de los pacientes. Grados 3 ó 4 de anormalidades plaquetarias, incluyendo eventos de trombocitopenia, fueron observados en 14% en los pacientes que reciben TEMODAL®.

Pacientes adultos con glioma recurrente o progresivo o melanoma maligno:

En los estudios clínicos, los efectos indeseables que ocurrieron con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, específicamente náusea (43%) y vómito (36%). Estos efectos usualmente fueron Grados CTC 1 o 2 (leves a moderados en severidad) y fueron ya sea auto-limitados o se pudieron controlar fácilmente con tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náusea y vómito graves fue de 4%. La mielosupresión grave, predominantemente trombocitopenia, fue el evento adverso limitante de la dosis y se presentó en 9% de los pacientes en total. Se reportaron casos de anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia y pancitopenia. La mielosupresión fue usualmente predecible y ocurrió con mayor frecuencia en los primeros ciclos, presentándose el nadir de plaquetas y neutrófilos tarde en el último ciclo (regularmente dentro de los días 21 al 28) y la recuperación fue rápida (normalmente en 1 a 2 semanas). No se observó evidencia de mielosupresión acumulativa.

Otros eventos adversos reportados con frecuencia son fatiga (22%), estreñimiento (17%) y cefalea (14%). También se ha informado de anorexia (11%), diarrea (8%), exantema, fiebre, astenia y somnolencia (6% cada una). Otros eventos menos frecuentes (2 a 5%) y en orden descendente de frecuencia fueron dolor abdominal, dolor, mareo, pérdida de peso, malestar, dispepsia, alopecia, rigidez, prurito, disnea, alteraciones del gusto, parestesias y petequias.

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

Farmacocinética en la población de temozolomida oral,

En un análisis farmacocinético de la población de experiencia en estudios clínicos hubo 101 mujeres y 169 hombres, de los que se dispuso el recuento nadir de neutrófilos y 110 mujeres y 174 hombres para los cuales se dispuso la cuenta nadir de plaquetas. Hubo tasas más altas de neutropenia Grado 4 (ANC <500 células/ μ L), 12% vs 5%, y trombocitopenia (<20.000 células/ μ L), 9% vs 3%, en mujeres vs hombres en el primer ciclo de tratamiento. En un conjunto de datos de 400 sujetos con glioma recurrente, ocurrió neutropenia de Grado 4 en el 8% de las mujeres vs 4% de los hombres y trombocitopenia de Grado 4 en el 8% de las mujeres vs 3% de los hombres en el primer ciclo de tratamiento. En un estudio de 288 sujetos con glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico, se presentó neutropenia de Grado 4 en el 3% de las mujeres vs el 0% de los hombres y trombocitopenia de Grado 4 en el 1% de las mujeres vs el 0% de los hombres en el primer ciclo de tratamiento.

Experiencia Post-Comercialización con TEMODAL

Durante la comercialización de TEMODAL®, han sido reportados muy raramente casos de eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis. Se han reportado casos de hepatotoxicidad incluyendo elevaciones de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, colestasis y hepatitis. Se ha reportado muy raramente daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática fatal (Ver PRECAUCIONES GENERALES).

Se ha informado de casos raros de infecciones oportunistas, incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) e infecciones por citomegalovirus (CMV), tanto primarias como por reactivación. También se han reportado casos de reactivación de infecciones de hepatitis B incluyendo algunos casos con resultados fatales (ver PRECAUCIONES GENERALES). Casos de encefalitis por herpes simple, incluyendo casos con desenlace fatal, han sido también reportados. Casos de neumonitis intersticial/neumonitis y fibrosis pulmonar se han informado muy raramente. También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y malignidades secundarias, incluyendo leucemia mieloide. Se ha reportado pancitopenia prolongada, que puede resultar en anemia aplásica, y en algunos casos ha dado lugar a un resultado fatal. También se ha reportado diabetes insípida.

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

En un estudio abierto, aleatorizado, cruzado, de dos fases, pacientes con cáncer recibieron TEMODAL® 150 mg/m²/día con o sin tratamiento concomitante con ranitidina. No se observaron cambios en la farmacocinética de TEMODAL® o MTIC debido a la ranitidina y un incremento del pH gástrico. La administración de TEMODAL® junto con alimentos resultó en una disminución estadísticamente significativa del 33% en la C_{max}, un retraso en el T_{max}, y una disminución pequeña pero estadísticamente significativa del 9% en el AUC₍₀₋₂₄₎. Debido a que la actividad de TEMODAL® se relaciona con el AUC más que con las concentraciones pico de TEMODAL®, el efecto de los alimentos no parece tener relevancia clínica. La co-administración de dexametasona, procloroperacina, fenitoína, carbamacepina, ondansetrón, antagonistas de receptores H₂ o fenobarbital no alteró la depuración de TEMODAL®. La co-administración de ácido valpróico se asoció con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución de la depuración de TEMODAL®.

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

El uso de TEMODAL® combinado con otros agentes quimioterapéuticos mielosupresivos puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

XI. Alteraciones en los Resultados de Pruebas de Laboratorio

Se observó mielosupresión, (neutropenia y trombocitopenia), lo cual es una conocida toxicidad limitante de la dosis de la mayoría de los agentes citotóxicos, incluyendo TEMODAL®.

Cuando las anormalidades de laboratorio y los eventos adversos fueron combinados a lo largo de la fase concomitante y como terapia adyuvante, las anormalidades Grado 3 o Grado 4 en los neutrófilos, incluyendo eventos de neutropenia, fueron observadas en 8% de los pacientes. Anormalidades plaquetarias Grados 3 ó 4, incluyendo eventos de trombocitopenia, fueron observados en 14% en los pacientes que recibieron TEMODAL®.

XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad tras 1 solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), 3 y 6 ciclos en ratas y perros. Los órganos principales de toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linforreticular, el testículo, tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para el 60-100% de las ratas y perros tratados, se produjo degeneración de la retina. La mayoría de 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 hallazgo tuviera relevancia clínica.

La Temozolomida es un agente alquilante, embriotóxico, teratogénico y genotóxico. La temozolomida es más tóxica en la rata y el perro que en el ser humano, y la dosis clínica se acerca a la dosis letal mínima en la rata y el perro. Las reducciones, relacionadas con la dosis, en leucocitos y plaquetas muestran ser unos sensibles indicadores de toxicidad. En el estudio de administración a la rata durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en el perro no se observaron tumores o alteraciones paraneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de la temozolomida, con la aparición de los primeros tumores dentro de los tres meses del inicio del tratamiento. Este período latente es muy corto incluso para un agente alquilante.

Los resultados de la prueba de Ames en salmonella y de la prueba de aberración cromosómica en linfocitos en sangre periférica (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagénesis.

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

XIII. Dosis y Vía de Administración

TEMODAL® sólo deberá ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico.

Fase concomitante

TEMODAL® se administra a 75 mg/m² al día durante 42 días concomitante con radioterapia (60Gy administrada en 30 fracciones) seguido de tratamiento adyuvante con TEMODAL® por 6 ciclos. No se recomienda disminuir la dosis, sin embargo, pueden ocurrir interrupciones en la dosificación con base en la tolerancia del paciente.

La dosis de TEMODAL® puede ser continuada a lo largo de los 42 días del período concomitante (hasta 49 días) si se reúnen las siguientes condiciones: cuenta absoluta de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$, cuenta plaquetaria $\geq 100 \times 10^9/L$, criterio de toxicidad común (CTC) sin toxicidad hematológica \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náusea y vómito). Durante el tratamiento se debe realizar biometría hemática completa de manera semanal. TEMODAL® deberá ser interrumpido o discontinuado durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Interrupción o Suspensión del Tratamiento con TEMODAL® durante la Administración concomitante con Radioterapia

Toxicidad	Interrupción (a)	Suspensión del tratamiento
Cuenta absoluta de neutrófilos	≥ 0.5 y $< 1.5 \times 10^9/L$	$< 0.5 \times 10^9/L$
Cuenta absoluta de plaquetas	≥ 10 y $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
Toxicidad no hemotalógica CTC (excepto para alopecia, náusea y vómito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 ó 4

^aPudo continuarse el tratamiento concomitante con TMZ cuando se reunieron las siguientes condiciones: ^a Cuenta absoluta de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$, cuenta plaquetaria $\geq 100 \times 10^9/L$. Criterios de toxicidad habituales (CTC) sin toxicidad hematológica \leq a Grado 1 (excepto para alopecia, náusea y vómito).

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

Fase Adyuvante Cuatro semanas después de completar la fase de TEMODAL® + Radioterapia, TEMODAL® es administrado durante 6 ciclos adicionales de tratamiento adyuvante. La dosis en el Ciclo 1 (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 la toxicidad CTC no hematológica en el Ciclo 1 es Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náusea y vómito), cuenta absoluta de neutrófilos (ANC) ≥ 1.5 x 10⁹/L y la 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 se mantiene a 200 mg/m² al día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si ocurre toxicidad. Las reducciones de dosis durante la fase adyuvante se deberán realizar de acuerdo con las tablas 3 y 4. Durante el tratamiento con TEMODAL® se debe realizar biometría hemática completa en el día 22 (21 días después de la primera dosis de TEMODAL®). La dosis de TEMODAL® se reducirá o suspenderá de acuerdo a la tabla 4.

Tabla 3. Niveles de Dosis de TEMODAL® 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 4. Reducción o Suspensión de TEMODAL® durante el Tratamiento Adyuvante

Toxicidad	Reducción de TMZ en 1 nivel de dosis	Suspender TEMODAL
	Cuenta absoluta de neutrófilos	<1.0x 10 ⁹ /L
Cuenta de plaquetas	<50x 10 ⁹ /L	Ver pie de tabla, nota b
Toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náusea y vómito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4

^aLos niveles de dosis de TMZ se enumeran en la Tabla 3.

^bLa TMZ debe discontinuarse si la reducción de dosis a <100 mg/m² es necesario o si el mismo Grado 3 de toxicidad no hematológica (excepto por alopecia, náusea y vómito) ocurre después de la reducción de dosis.

TMZ = TEMODAL, CTC = Criterio de Toxicidad Común

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

Adultos con glioma progresivo o recurrente o melanoma maligno:

En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TEMODAL® se administra 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 (ANC) sea de $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y el de plaquetas de $\geq 100 \times 10^9/L$ el Día 1 del siguiente ciclo. La modificación de dosis para TEMODAL® debe basarse en las toxicidades de acuerdo al nadir de ANC o de plaquetas.

Pacientes pediátricos con glioma progresivo o recurrente:

En pacientes mayores de 3 años de edad o mayores, TEMODAL® se administra a una dosis de 200 mg/m² una vez al día por 5 días por ciclo 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.

La terapia de TEMODAL® se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad por un máximo de 2 años.

Las cápsulas de TEMODAL pueden ser administradas independientemente de los alimentos; sin embargo, la administración una hora antes de alguna comida puede ayudar a reducir la náusea. Puede administrarse tratamiento antiemético antes o después de la administración de TEMODAL. Si se presenta vómito después de la administración de la dosis, no debe administrarse otra dosis del medicamento por ese día.

Las cápsulas de TEMODAL® 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. En caso de contacto con el polvo, deben lavarse bien las manos. (Véase Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia).

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación ó Ingesta Accidental

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de TEMODAL de 500, 750, 1000 y 1,250 mg/m² (dosis total por ciclo). El indicador de dosis tóxica fue hematológico, y se reportó con cualquier dosis, aunque se espera que sea más grave con dosis mayores. Un paciente recibió una sobredosis de 10,000 mg (dosis total en un solo ciclo, durante 5 días) y los eventos adversos reportados fueron pancitopenia, fiebre, falla orgánica múltiple y muerte. Hay reportes de pacientes que han tomado más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) con reporte de eventos adversos que incluyeron supresión de médula ósea, que en algunos casos fue grave y prolongada, e infecciones, que llevó a la muerte. En el caso de una sobredosis, la evaluación hematológica se considera indispensable. Se deben brindar medidas de apoyo generales, como se requiera.

Información para Prescribir Amplia

TEMODAL®

Temozolomida

Tracer Number: 7365-MEX-2018-018632

XV. Presentación

Caja de cartón con frasco de vidrio ámbar con 5, 10 o 20 cápsulas de 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg o 250 mg, con instructivo anexo

Caja de cartón con 5, 10 o 20 cápsulas en sobres individuales de 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg o 250 mg, con instructivo anexo

Nota: Es posible que no todas las presentaciones estén disponibles en el mercado.

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese a no más de 25°C.

XVII. Leyendas de Protección

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en Oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

No se utilice durante el embarazo ni lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y dpocmx@merck.com

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Schering-Plough S.A. de C.V.

Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, Ciudad de México, 16090, México.

XIX. Número de Registro

Reg. No 210M99 SSA

Número Tracer: 7365-MEX-2018-018632