

I. Denominación Distintiva

TEMODAL®

II. Denominación Genérica

Temozolomida

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Forma Farmacéutica:

Cápsula

Formulación:

Cada cápsula contiene:

Temozolomida 20 mg, 100 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 recientemente diagnosticado concomitantemente 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 la administración oral a pacientes adultos, TEMODAL se absorbe rápida y completamente alcanzando concentraciones pico tan rápidamente como 20 minutos después de la dosis, (tiempos promedio entre 0.5 y 1.5 horas). En un estudio con 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.

Distribución

Las concentraciones plasmáticas de temozolomida incrementan 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 0.35-0.63 L/Kg y 0.35-0.41 L/Kg respectivamente. La depuración plasmática, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis, tienen coeficientes de variación muy bajos, son predecibles y reproducibles. La temozolomida es eliminada rápidamente y no se acumula en el plasma después de dosis diarias múltiples. Los pacientes pediátricos tuvieron un área bajo la curva

Información para Prescribir Amplia

(AUC, por las siglas en inglés para area under the curve) más alta para una dosis comparable (por m^2 de BSA [área de superficie corporal, por las siglas en inglés para body surface area]) que los pacientes adultos.

TEMODAL presenta una baja unión a proteínas (12% a 16%), y por lo tanto no se espera que interactúe con agentes de alta unión a proteínas.

Metabolismo y eliminación

Las principales vías de eliminación de TEMODAL del plasma fueron la hidrólisis no enzimática a 5- (3-metiltriazén-1-il) imidazol-4-carboxamida (MTIC) y la excreción renal del fármaco original. Después de la administración oral, aproximadamente el 5% de la dosis se recupera inalterada en la orina después de 24 horas y el remanente del ^{14}C 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 de importancia y la excreción urinaria de TMA representó menos del 3% de la dosis de TEMODAL. El metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP450) evaluado midiendo los niveles de TMA no contribuyó significativamente a la depuración plasmática de TEMODAL, por lo que la depuración de TEMODAL no debería verse afectada en un grado clínicamente significativo por la interacción con medicamentos, ni la administración de TEMODAL alterar el metabolismo de otros medicamentos.

El análisis de información farmacocinética de TEMODAL basada en la población reveló que la depuración plasmática de TEMODAL fue independiente de la edad, función renal, función hepática, consumo de tabaco o del uso de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas del receptor H_2 o fenobarbital. La depuración de TEMODAL se relacionó significativamente con el tamaño corporal y se relacionó más estrechamente con el área de superficie corporal. Las pacientes femeninas tuvieron una depuración estadísticamente significativa pero no clínicamente significativa más baja que los pacientes masculinos.

En un estudio abierto, de dos vías y cruzado de la farmacocinética de temozolomida oral e intravenosa en pacientes con neoplasias primarias del sistema nervioso central (CNS, por las siglas en inglés para Central Nervous System), el polvo para solución para infusión de TEMODAL administrado durante 90 minutos resultó ser bioequivalente para la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y AUC de temozolomida y MTIC en comparación con las cápsulas orales de TEMODAL, después de la administración de dosis de 150 mg/m^2 . Los valores promedio de $C_{m\acute{a}x}$ para temozolomida y MTIC fueron de 7.4 $\mu g/mL$ y 320 ng/mL , respectivamente, después de una infusión intravenosa de 90 minutos. Los valores promedio del AUC (I) para temozolomida y MTIC fueron de 25 $\mu g \cdot hr/mL$ y 1,004 $ng \cdot hr /mL$, respectivamente.

VI. Contraindicaciones

TEMODAL está contraindicado en pacientes que tienen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a sus componentes. TEMODAL también está contraindicado en pacientes que tienen antecedentes de reacción de hipersensibilidad a dacarbazina (DTIC) ya que ambos fármacos son metabolizados a MTIC.

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

VII. Precauciones Generales

Información para Prescribir Amplia

Los pacientes que recibieron TEMODAL y radioterapia concomitantemente en un estudio piloto para el esquema prolongado de 42 días mostraron un riesgo particular de desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP, por las siglas en inglés para *Pneumocystis carinii pneumonia*). Por lo tanto se requiere profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis carinii* para todos los pacientes que reciben TEMODAL y radioterapia concomitantemente para el régimen de 42 días (con un máximo de 49 días). Puede haber una mayor ocurrencia de PCP cuando se administra temozolomida durante un régimen de dosificación más prolongado. Sin embargo, todos los pacientes que reciben temozolomida, particularmente los pacientes que reciben esteroides, deben ser observados de cerca para detectar el desarrollo de PCP independientemente del régimen.

Las cápsulas de TEMODAL no deben abrirse ni masticarse sino que deben tragarse enteras con un vaso completo de agua. Si una cápsula se daña, evite el contacto del contenido en polvo con la piel o las membranas mucosas. En caso de contacto con el polvo, deben lavarse bien las manos. (ver Dosis y Vía de Administración)

Tratamiento antiemético: La náusea y el vómito se asocian muy comúnmente con TEMODAL y se proporciona guía:

Pacientes con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado:

- se recomienda la profilaxis antiemética previa a la dosis inicial de temozolomida concomitantemente,
- se recomienda fuertemente la profilaxis antiemética durante la fase adyuvante.

Pacientes con glioma recurrente o progresivo: Los pacientes que han experimentado vómito grave (Grado 3 o 4) en ciclos previos de tratamiento pueden requerir tratamiento antiemético.

Parámetros de laboratorio para modificación de la dosis en glioma maligno 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 resultado en un desenlace fatal. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados con anemia aplásica, incluyendo carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/ trimetoprima, complica la evaluación. Antes de la dosificación, se deben cumplir los siguientes parámetros de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por las siglas en inglés para absolute neutrophil count) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y trombocitos $\geq 100 \times 10^9/L$. 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 que el ANC esté por arriba de $1.5 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas exceda $100 \times 10^9/L$. Si el valor de ANC desciende a $<1.0 \times 10^9/L$ o el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9/L$ durante cualquier ciclo, el siguiente ciclo debe reducirse en $50 \text{ mg}/\text{m}^2$. La dosis mínima recomendada es de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN para obtener información completa sobre la dosis para glioma maligno recurrente o progresivo, melanoma maligno y glioblastoma multiforme de diagnóstico reciente.)

Poblaciones especiales

Efecto de la función renal: La función renal según lo determinado por la depuración de creatinina estimada no afectó la eliminación de TEMODAL.

Efecto de la función hepática: No se observaron tendencias cuando se graficó la depuración de TEMODAL contra los parámetros individuales de la función hepática. Esto incluyó albúmina sérica y proteínas totales, así como los índices de enfermedad hepatocelular como fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST, por las siglas en inglés para aspartate aminotransferase), alanina aminotransferasa (ALT, por las

Información para Prescribir Amplia

siglas en inglés para alanine aminotransferase), y bilirrubina. La farmacocinética de temozolomida en pacientes con hepatopatía leve a moderada (Child-Pugh, Clase I - II) fue similar a la observada en pacientes sin hepatopatía. La farmacocinética no está bien definida en pacientes con insuficiencia hepática grave. Con base en la farmacocinética de temozolomida, no se requieren reducciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

El daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática fatal, se ha reportado muy rara vez en pacientes tratados con temozolomida. Las pruebas basales de función hepática deben realizarse antes de iniciar el tratamiento. Si son anormales, los médicos deben evaluar el beneficio/riesgo antes de iniciar temozolomida, incluyendo el potencial de falla hepática fatal. Para pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas de función hepática deben repetirse a mitad de camino durante este ciclo. Para todos los pacientes, las pruebas de función hepática deben revisarse después de cada ciclo de tratamiento. Para pacientes con alteraciones significativas de la función hepática, los médicos deben evaluar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento. Puede ocurrir toxicidad hepática varias semanas o más después del último tratamiento con temozolomida.

Adicionalmente, se ha reportado reactivación de hepatitis por el virus de hepatitis B (HBV, por las siglas en inglés para hepatitis B virus), que en algunos casos resultó en la muerte. Los pacientes deben someterse a exámenes de detección de infección por el HBV antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes con evidencia de infección previa por HBV deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y de laboratorio de hepatitis o de reactivación del HBV durante y por varios meses después del tratamiento con TEMODAL. El tratamiento debe discontinuarse en pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B.

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

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

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

La influencia de TEMODAL sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña debido a la fatiga y somnolencia.

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

En estudios preclínicos en ratas y conejas a las que se les administraron 150 mg/m², se demostró teratogénesis y/o toxicidad fetal. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. TEMODAL puede usarse durante el embarazo, solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil, que eviten embarazarse mientras reciben tratamiento con TEMODAL. Si se debe considerar el uso de este medicamento durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras está tomando TEMODAL, se debe informar a la paciente sobre el daño potencial para el feto. Se desconoce si TEMODAL se excreta en la leche humana, por lo tanto, se debe tomar una decisión sobre interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con TEMODAL.

Los efectos en los testículos tanto en ratas como en perros sugieren una gran posibilidad de efectos

Información para Prescribir Amplia

reproductivos adicionales que incluyen infertilidad y posiblemente efectos retrasados en la descendencia resultando en daño genético a las células germinales (puede ser posible una mutación en las células germinales que podría transmitirse a la progeñe). Si se considera que los estudios de ciclos múltiples indicaron toxicidad testicular, también debe utilizarse anticoncepción efectiva tanto para pacientes masculinos como femeninas que toman TEMODAL. Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Advierta a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con TEMODAL y durante al menos 6 meses después de la dosis final. Debido al riesgo potencial de efectos genotóxicos sobre el esperma, advierta a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen condones durante el tratamiento con TEMODAL y durante al menos 3 meses después de la dosis final. Advierta a los pacientes masculinos que no donen semen durante el tratamiento con TEMODAL y durante al menos 3 meses después de la dosis final.

Considerando que temozolomida se convierte rápidamente en MTIC, su potencial teratogénico no es inesperado. Esto es consistente con lo que se ha observado con otros agentes alquilantes, incluyendo los que producen MTIC. El potencial oncogénico global de temozolomida en ratas parece ser específico de la especie y no es significativamente diferente de otros fármacos citotóxicos.

IX.Reacciones Secundarias y Adversas

Experiencia en estudios clínicos en pacientes tratados con cápsulas de TEMODAL

Pacientes recientemente diagnosticados con glioblastoma multiforme

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

**Tabla 1: TEMODAL (TMZ) y radioterapia:
Eventos surgidos durante el tratamiento concomitante y adyuvante
Muy común (>1/10); Común (>1/100, < 1/10); Poco común (>1/1000, < 1/100)
CIOMS III**

Sistema Corporal	TMZ + radioterapia concomitante N = 288*	Terapia adyuvante con TMZ N = 224
Infecciones e infestaciones Común: Poco común:	Candidiasis oral, herpes simple, infección, faringitis, infección de herida	Candidiasis oral, infección Herpes simple, Herpes Zoster, síntomas parecidos a la gripa
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		

Información para Prescribir Amplia

Común:	Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia	Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia
Poco común:	Anemia, neutropenia febril	Linfopenia, petequias
Trastornos endócrinos Poco común:	Síndrome Cushingoide	Síndrome Cushingoide
Trastornos del metabolismo y nutrición Muy común:	Anorexia	Anorexia
Común:	Hiperglucemia, disminución de peso	Disminución de peso
Poco común:	Hipokalemia, aumento de la fosfatasa alcalina, incremento de peso	Hiperglucemia, incremento de peso
Trastornos psiquiátricos Común:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio
Poco común:	Agitación, apatía, trastorno de la conducta, depresión, alucinaciones	Alucinaciones, amnesia
Trastornos del sistema nervioso Muy común:	Cefalea	Cefalea, convulsiones
Común:	Mareo, afasia, alteración del equilibrio, deterioro de la concentración, confusión, disminución de la conciencia, convulsiones, deterioro de la memoria, neuropatía, parestesia, somnolencia, trastorno del habla, temblor	Mareo, afasia, alteración del equilibrio, deterioro de la concentración, confusión, disfasia, hemiparesia, deterioro de la memoria, trastorno neurológico (NOS, por las siglas en inglés para not otherwise specified), neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, trastorno del habla, temblor

Información para Prescribir Amplia

Poco común:	Ataxia, deterioro cognitivo, disfasia, trastorno extrapiramidal, marcha anormal, hemiparesia, hiperestesia, hipoestesia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía periférica, estatus epilepticus	Ataxia, coordinación anormal, marcha anormal, hemiplejía, hiperestesia, trastorno sensorial
Trastornos de la visión Común:	Visión borrosa	Visión borrosa, diplopía, defectos del campo visual
Poco común:	Dolor ocular, hemianopsia, trastornos visuales, disminución de la agudeza, defecto del campo visual	Dolor ocular, xeroftalmia, disminución de la agudeza visual
Trastornos del oído y laberinto Común:	Deterioro auditivo	Deterioro auditivo, tinnitus
Poco común:	Otalgia, hiperacusia, tinnitus, otitis media	Sordera, otalgia, vértigo
Trastornos cardiacos Poco común:	Palpitaciones	
Trastornos vasculares Común:	Edema, edema de miembros inferiores, hemorragia	Edema de miembros inferiores, hemorragia, trombosis venosa profunda
Poco común:	Hipertensión, hemorragia cerebral	Edema, edema periférico, embolia pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales Común:	Tos, disnea	Tos, disnea
Poco común:	Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal	Neumonía, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis

Información para Prescribir Amplia

<p>Trastornos gastrointestinales</p> <p>Muy común:</p> <p>Común:</p> <p>Poco común:</p>	<p>Estreñimiento, náusea, vómito</p> <p>Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, disfagia, estomatitis</p>	<p>Estreñimiento, náusea, vómito</p> <p>Diarrea, dispepsia, disfagia, xerostomía, estomatitis</p> <p>Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal (NOS), gastroenteritis, hemorroides.</p>
<p>Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo</p> <p>Muy común:</p> <p>Común:</p> <p>Poco común:</p>	<p>Alopecia, erupción cutánea</p> <p>Dermatitis, xerodermia, eritema, prurito</p> <p>Reacción de fotosensibilidad, pigmentación anormal, exfoliación cutánea</p>	<p>Alopecia, erupción cutánea</p> <p>xerodermia, prurito</p> <p>Eritema, pigmentación anormal, incremento en la diaforesis</p>
<p>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</p> <p>Común:</p> <p>Poco común:</p>	<p>Artralgia, debilidad muscular</p> <p>Lumbalgia, dolor musculoesquelético, mialgia, miopatía</p>	<p>Artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, debilidad muscular</p> <p>Lumbalgia, miopatía</p>
<p>Trastornos renales y urinarios</p> <p>Común:</p> <p>Poco común:</p>	<p>Polaquiuria, incontinencia urinaria</p>	<p>Incontinencia urinaria</p> <p>Disuria</p>

Información para Prescribir Amplia

<p>Trastornos del aparato reproductor y de la mama Poco común:</p>	<p>Impotencia</p>	<p>Amenorrea, dolor de mama, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis</p>
<p>Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación Muy frecuentes: Común: Poco común:</p>	<p>Fatiga Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, edema facial, alteración del gusto Rubefacción, bochornos, empeoramiento de la astenia, escalofríos, decoloración de la lengua, parosmia, sed</p>	<p>Fatiga Fiebre, dolor, reacción alérgica, , lesión por radiación, alteración del gusto Empeoramiento de la astenia, dolor, escalofríos, alteraciones dentales, edema facial, alteración del gusto</p>
<p>Trastornos en pruebas de laboratorio Común: Poco común:</p>	<p>Incremento de ALT Incremento de Gamma glutamil transferasa (GGT, por las siglas en inglés para glutamyl transferase), incremento en enzimas hepáticas, incremento de AST</p>	<p>Incremento de ALT</p>

* Un paciente que se aleatorizó al grupo de radioterapia (RT), recibió TEMODAL + RT

Resultados de Pruebas de laboratorio: Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que son toxicidades limitantes de la dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluyendo TEMODAL. Cuando las anormalidades de laboratorio y los eventos adversos se combinaron entre las fases de tratamiento concomitante y adyuvante, se observaron anormalidades Grado 3 o Grado 4 en neutrófilos, incluyendo eventos neutropénicos en 8% de los pacientes. Se observaron anormalidades trombocíticas Grado 3 o Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos, en 14% de los pacientes que recibieron 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 fueron generalmente Grados con criterio de toxicidad comunes (CTC, por las siglas en inglés para Common Toxicity Criteria) Grado 1 o 2 (de intensidad leve a moderada) y fueron ya sea autolimitados o fácilmente controlados con tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náusea y vómito graves fue del 4%. La mielosupresión

Información para Prescribir Amplia

grave, predominantemente trombocitopenia, fue el AE (evento adverso, por las siglas en inglés para adverse event) limitante de la dosis y ocurrió en 9% de todos los pacientes. Se reportaron casos de anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia y pancitopenia. La mielosupresión fue generalmente predecible y la mayoría de las veces se presentó en los primeros ciclos, ocurriendo el nadir de plaquetas y neutrófilos al final del ciclo (usualmente entre los días 21 y 28) y la recuperación fue rápida (generalmente en 1-2 semanas). No se observó evidencia de mielosupresión acumulativa.

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

Farmacocinética poblacional para temozolomida oral

En un análisis de farmacocinética poblacional de la experiencia en estudios clínicos hubo 101 mujeres y 169 hombres para los que se disponía del nadir de recuentos de neutrófilos y 110 mujeres y 174 hombres para los que se disponía del 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 Grado 4 en 8% de mujeres vs 4% de hombres y trombocitopenia Grado 4 en 8% de mujeres vs 3% de hombres en el primer ciclo de tratamiento. En un estudio de 288 sujetos con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado, se presentó neutropenia Grado 4 en 3% de mujeres vs el 0% de hombres y trombocitopenia Grado 4 en 1% de mujeres vs el 0% de hombres en el primer ciclo de tratamiento.

Experiencia posterior a la comercialización con TEMODAL

Durante la comercialización de TEMODAL, se han reportado muy rara vez casos de eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia. Se han reportado casos de hepatotoxicidad incluyendo elevaciones de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, colestasis y hepatitis. Daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática fatal, se ha reportado muy rara vez (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Se han reportado casos raros de infecciones oportunistas, incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) e infección por citomegalovirus (CMV), tanto primarias como por reactivación. También se han reportado casos de reactivación de infección por hepatitis B, incluyendo algunos casos con desenlaces fatales (ver PRECAUCIONES GENERALES). También se han reportado casos de encefalitis por herpes simple, incluyendo casos con desenlaces fatales. Se han reportado muy rara vez casos de neumonitis intersticial/neumonitis y fibrosis pulmonar. 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 tenido un desenlace fatal. También se ha reportado diabetes insípida.

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

En un estudio aleatorizado, abierto, de dos vías, cruzado, pacientes con cáncer recibieron TEMODAL 150 mg/m²/día con y sin tratamiento concomitante con ranitidina. No se observaron cambios en la farmacocinética de TEMODAL o MTIC debido a la ranitidina y se observó un incremento del pH gástrico. La

Información para Prescribir Amplia

administración de TEMODAL con los alimentos dio como resultado una disminución estadísticamente significativa del 33% en la $C_{m\acute{a}x}$, un retraso del $T_{m\acute{a}x}$, y una disminución pequeña pero estadísticamente significativa del 9% en el $AUC_{(0-24)}$. Como la actividad de TEMODAL está relacionada con el AUC más que con las concentraciones pico de TEMODAL, el efecto de los alimentos no se considera clínicamente significativo. La administración concomitante de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas del receptor H_2 o fenobarbital no alteró la depuración de TEMODAL. La administración concomitante de ácido valproico se asoció con un descenso pequeño, pero estadísticamente significativo en la depuración de TEMODAL.

El uso de TEMODAL en combinación con otros agentes quimioterapéuticos mielosupresivos puede incrementar la probabilidad de mielosupresión.

XI. Alteraciones en los Resultados de Pruebas de Laboratorio

Se observó mielosupresión, (neutropenia y trombocitopenia), que son toxicidades limitantes de la dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluyendo TEMODAL.

Cuando las anomalías de laboratorio y los eventos adversos se combinaron entre las fases de tratamiento concomitante y como adyuvante, se observaron anomalías Grado 3 o Grado 4 en neutrófilos, incluyendo eventos neutropénicos en 8% de los pacientes. Se observaron anomalías trombocíticas Grado 3 o Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénico en 14% de 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 ciclos y 6 ciclos en ratas y perros. Los órganos principales de la toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linfático, los testículos, el tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para el 60-100% de las ratas y perros tratados, se produjo la 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 resultado 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 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 los trombocitos 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, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en perros 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 3 meses del inicio del tratamiento. Este periodo de latencia es muy corto incluso para un agente alquilante.

Los resultados de la prueba de Ames/salmonella y de aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana (HPBL, por las siglas en inglés para Human Peripheral Blood Lymphocyte) mostraron una respuesta positiva de mutagénesis.

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 recientemente diagnosticado:

Fase concomitante

TEMODAL se administra a 75 mg/m² al día durante 42 días de forma concomitante con radioterapia (60 Gy administrada en 30 fracciones) seguido de TEMODAL adyuvante por 6 ciclos. No se recomiendan disminuciones de la dosis; sin embargo, pueden ocurrir interrupciones de dosis según la tolerancia del paciente. La dosis de TEMODAL puede continuarse a lo largo del período concomitante de 42 días hasta 49 días si se cumplen todas las condiciones siguientes: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$, recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/L$, criterios de toxicidad comunes (CTC) de toxicidad no hematológica \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náusea y vómito). Durante el tratamiento se debe realizar biometría hemática completa semanalmente. La dosificación con TEMODAL debe interrumpirse o suspenderse durante la fase concomitante de acuerdo con los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica que se indican en la tabla 2.

Tabla 2. Interrupción o Suspensión de la Dosificación de TEMODAL durante el uso Concomitante de Radioterapia y TEMODAL

Toxicidad	Interrupción de TMZ ^a	Suspensión de TMZ
Recuento Absoluto de Neutrófilos	>0.5 y $<1.5 \times 10^9/L$	$<0.5 \times 10^9/L$
Recuento de Trombocitos	≥ 10 y $<100 \times 10^9/L$	$<10 \times 10^9/L$
Toxicidad CTC no Hematológica (excepto para alopecia, náusea, vómito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

^a El tratamiento concomitante con TMZ podría continuarse cuando se cumplan todas las condiciones siguientes: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$; recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/L$; toxicidad CTC no hematológica CTC \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náusea, vómito).

TMZ = TEMODAL; CTC = Criterios de Toxicidad comunes (common toxicity criteria)

Fase Adyuvante

Cuatro semanas después de completar la fase de TEMODAL + Radioterapia, TEMODAL se administra 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 CTC de toxicidad no hematológica para el Ciclo 1 es de Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náusea y vómito), el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es $\geq 1.5 \times 10^9/L$, el recuento de trombocitos es $\geq 100 \times 10^9/L$. Si la dosis no fue incrementada en el Ciclo 2, no se debe incrementarse en ciclos subsecuentes. La dosis permanece en 200 mg/m² por día durante los primeros 5 días de cada ciclo subsecuente excepto si ocurre toxicidad. Las reducciones de dosis durante la fase adyuvante se deben aplicar de acuerdo con las tablas 3 y 4. Durante el tratamiento se debe realizar una biometría hemática completa el día 22 (21 días después de la primera dosis de TEMODAL). La dosis de TEMODAL debe reducirse o suspenderse de acuerdo con la tabla 4.

Tabla 3. Niveles de Dosis de TEMODAL para Tratamiento Adyuvante

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

Tabla 4. Reducción o Suspensión de la Dosis de TEMODAL durante el Tratamiento Adyuvante

Toxicidad	Reducción de TMZ en 1 nivel de dosis ^a	Suspender TMZ
Recuento Absoluto de Neutrófilos	<1.0 x 10 ⁹ /L	Ver pie de tabla, nota b
Recuento de Trombocitos	<50 x 10 ⁹ /L	Ver pie de tabla, nota b
Toxicidad CTC no Hematológica (excepto para alopecia, náusea, vómito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^b

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

^b TMZ debe suspenderse si se requiere una reducción de la dosis a <100 mg/m² o si la misma toxicidad no hematológica Grado 3 (excepto para alopecia, náusea, vómito) ocurre después de la reducción de la dosis.
TMZ = TEMODAL, CTC = Criterio de Toxicidad comunes (common toxicity criteria)

Adultos con glioma recurrente o progresivo o melanoma maligno:

En pacientes que no recibieron tratamiento previo con quimioterapia, TEMODAL debe administrarse a una dosis de 200 mg/m² una vez al día por 5 días, en ciclos de 28 días. En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día, que se incrementará en el segundo ciclo a 200 mg/m² diarios siempre que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) sea $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y el recuento de trombocitos sea $\geq 100 \times 10^9/L$ el Día 1 del siguiente ciclo. La modificación de la dosis de TEMODAL debe basarse en las toxicidades según el nadir del ANC o de los recuentos plaquetarios.

Pacientes pediátricos con glioma recurrente o progresivo:

En pacientes de 3 años 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 tratados previamente con quimioterapia deben recibir una dosis inicial de 150 mg/m² una vez al día por 5 días, incrementando a 200 mg/m² una vez al día por 5 días en el ciclo siguiente si no hay toxicidad hematológica.

Las cápsulas de TEMODAL se pueden administrar independientemente de los alimentos; sin embargo, la administración una hora antes de una comida puede ayudar a reducir la náusea. Puede administrarse tratamiento antiemético antes o después de la administración de TEMODAL.

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

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

Información para Prescribir Amplia

lavarse bien las manos. (ver 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 la dosis tóxica fue hematológico, y se reportó con cualquier dosis, pero se espera que sea más grave a dosis más altas. 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, pirexia, falla orgánica múltiple y muerte. Hay reportes de pacientes que han tomado más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) con eventos adversos reportados que incluyen supresión de la médula ósea, que en algunos casos fue grave y prolongada, e infecciones, que provocaron la muerte. En caso de sobredosis, se necesita una evaluación hematológica. Se deben proporcionar medidas de apoyo según sea necesario.

XV. Presentación

Caja de cartón con 5 cápsulas en sobres individuales de 20 mg, o 100 mg con instructivo anexo.

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese a no más de 25°C. Consérvese la caja bien cerrada

XVII. Leyendas de Protección

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

Prohibida la venta fraccionada del producto.

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 dpoc.mexico@msd.com

Este medicamento puede causar somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que deberá tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante su uso.

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Representante legal en México:

Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V.

Av. San Jerónimo No. 369, Piso 8, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No 210M99 SSA IV

Versión: S-CCDS-MK7365-MTL-062021

RCN: 000017109-MX; 000018673-MX; 000020197-MX; 000020396-MX