

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TEMOZOLOMIDA-250
<b>Forma farmacéutica:</b>	Cápsula
<b>Fortaleza:</b>	250 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco de PEAD con 5 cápsulas.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ALFARMA S. A., CIUDAD DE PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ.
<b>Fabricante, país:</b>	FLAGSHIP BIOTECH INTERNACIONAL, SOLAN, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-17-171-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	13 de diciembre de 2017
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula contiene:	
Temozolomida	250,0 mg
Lactosa anhidra	134,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Temozolomida cápsulas se indica en el tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico.

### Contraindicaciones:

Temozolomida está contraindicado en pacientes con historia de reacción de hipersensibilidad a sus componentes o a la dacarbazina (DTIC).

Temozolomida está contraindicado durante el embarazo (Ver Uso durante el embarazo y la lactancia).

Temozolomida está contraindicado en pacientes con mielosupresión severa.

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

### Precauciones:

Pacientes con vómito severo (Grado 3 o 4) pueden requerir terapia antiemética antes de iniciar la terapia con Temozolomida.

Parámetros de laboratorio – Antes de la dosificación, deben cumplirse los parámetros de laboratorio siguientes: Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  y plaquetas

$\geq 100 \times 10^9/L$ . Se debe realizar un recuento sanguíneo completo en el día 22 (21 días después de administrarse la primera dosis) o dentro de las 48 horas de esa fecha, y semanalmente hasta obtener un RAN 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 RAN cae a  $< 1.0 \times 10^9/L$  o el de plaquetas es de  $< 50 \times 10^9/l$  durante cualquier ciclo, el siguiente ciclo debe reducirse en un nivel posológico. Los niveles posológicos incluyen  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  y  $200 \text{ mg/m}^2$ . La dosis mínima recomendada es de  $100 \text{ mg/m}^2$ .

Uso en pacientes con disfunción hepática o renal: Los parámetros farmacocinéticos fueron comparables en los pacientes con función hepática normal y en aquéllos con alteración leve o moderada de la función hepática. No existen datos disponibles de la administración de Temozolomida a pacientes con disfunción hepática severa (clase III de Child) o con disfunción renal. Basados en los parámetros farmacocinéticos de temozolomida, es poco probable que se requiera reducción de las dosis en pacientes con disfunción hepática o renal severa. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando se administre Temozolomida a estos pacientes.

Uso pediátrico – Glioblastoma multiforme: no se cuenta con experiencia clínica con el uso de Temozolomida en niños menores de 3 años. Existe experiencia limitada en niños mayores de 3 años con glioma.

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

Pacientes con diabetes mellitus.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Se deben determinar los valores basales de la función hepática antes de iniciar el tratamiento, las pruebas se deben repetir en mitad del ciclo y después de cada ciclo de tratamiento.

Niños  $\geq 3$  años (solo usar en glioma maligno recurrente o progresivo).

#### **Efectos indeseables:**

En ensayos clínicos, los efectos adversos más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales, específicamente náusea (43%) y vómito (36%). Estos efectos fueron generalmente Grado 1 o 2 (severidad leve a moderada) y fueron ya sea auto-limitantes o controlados rápidamente con terapia antiemética convencional. La incidencia de náusea severa y vómito fue de 4%. Otros eventos adversos reportados frecuentemente incluyen fatiga (22%), estreñimiento (17%) y dolor de cabeza (14%). También se han reportado anorexia (11 %), diarrea (8%), rash, fiebre, astenia y somnolencia (6% cada uno). Menos común (2% a 5%) y en orden descendente de frecuencia fueron dolor abdominal, mareo, disminución del peso, malestar, disnea, alopecia, rigidez, prurito, dispepsia, perversión del gusto, parestesia y petequias.

Resultados de Laboratorio: Trombocitopenia y neutropenia Grado 3 o 4 ocurrió en 19% y 17%, respectivamente, de los pacientes tratados por glioma.

Esto condujo a la hospitalización y/o la discontinuación de la Temozolomida en 8% y 4% respectivamente, de los pacientes con glioma. La mielosupresión fue previsible (usualmente dentro de los primeros pocos ciclos, con el punto más bajo entre el Día 21 y el Día 28), y la recuperación fue rápida, usualmente dentro de 1 - 2 semanas. No se observó evidencia de mielosupresión acumulada. También se reportaron Pancitopenia, Leucopenia y Anemia.

Infecciones por herpes simple, Candidiasis oral, Convulsiones, pérdida de conocimiento, visión borrosa, trastorno de la audición, debilidad muscular, polaquiuria.

#### **Posología y método de administración:**

**Pacientes Adultos:** En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, Temozolomida se administra oralmente a una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días en ciclos de 28 días.

En pacientes previamente tratados con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día, aumentando en el segundo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> diariamente, siempre que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea de  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  y el conteo de trombocitos de  $\geq 100 \times 10^9/L$  en el Día 1 del siguiente ciclo.

**Pacientes Ancianos:** Basado en un análisis farmacocinético de la población en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de la Temozolomida no se afecta por la edad. No obstante, los pacientes ancianos (mayores de 70 años de edad) parecen estar en aumento de riesgo de neutropenia y trombocitopenia.

**Pacientes Pediátricos:** Temozolomida se administra oralmente a una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días en un ciclo de 28 días. Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia deben recibir una dosis inicial de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días con aumento a 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día en el ciclo siguiente si no hay toxicidad hematológica.

Temozolomida cápsulas no debe administrarse en pacientes menores de 3 años de edad. La terapia puede continuarse hasta que ocurra progresión de la enfermedad, por un máximo de 2 años.

Temozolomida debe administrarse en ayunas, por lo menos una hora antes de los alimentos.

La terapia antiemética puede administrarse antes o después de la administración de Temozolomida. Si ocurre vómito después de la administración de la dosis, ese día no debe administrarse una segunda dosis.

Las cápsulas de Temozolomida no deben abrirse o masticarse, sino que deben tragarse enteras con un vaso de agua.

Si una cápsula se daña, evitar el contacto del polvo con la piel o membranas mucosas.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

La administración de Temozolomida con ranitidina o con las comidas no causó alteraciones clínicamente significativas en la extensión de la absorción de Temozolomida.

La administración concomitante de dexametasona, proclorperacina, fenitoína, carbamazepina, ondansetron, antagonistas de receptores de H<sub>2</sub> o fenobarbital, no alteró la depuración de Temozolomida.

La coadministración con ácido valproico se asoció con una pequeña, pero estadísticamente significativa, disminución del aclaramiento de la temozolomida.

El uso de Temozolomida en combinación con otros agentes mielosupresivos puede aumentar la probabilidad de que ocurra mielosupresión.

Evitar administrar concomitantemente con vacuna del bacilo Calmette-Guérin (BCG), Natalizumab, Pimecrolimus, Tacrólimus, vacunas vivas

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

No se realizaron estudios en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos que recibieron 150 mg/m<sup>2</sup>, se demostró teratogénesis y/o toxicidad fetal. Por consiguiente, Temozolomida no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se utiliza durante el embarazo, deberá informársele a la paciente los riesgos potenciales para el feto. Debe aconsejarse a las mujeres con potencial de gestar que eviten el embarazo mientras reciban Temozolomida y durante los seis meses posteriores a la suspensión del tratamiento con el medicamento.

No se sabe si Temozolomida se excreta en la leche humana, por lo que Temozolomida no debe ser administrado a madres que amamantan.

Pacientes varones - Los hombres que toman Temozolomida también deben usar un método anticonceptivo eficaz. Temozolomida puede tener efectos genotóxicos, por lo tanto, los varones en tratamiento con temozolomida deben ser informados de evitar la procreación durante y hasta seis meses después de haber suspendido el tratamiento. Se les debe informar la posibilidad de criopreservación de esperma previo al tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible secundaria al tratamiento con temozolomida. Información Adicional para Pacientes:

Las cápsulas no deben abrirse. Si las cápsulas se abren o dañan accidentalmente, deben tomarse precauciones rigurosas para evitar la inhalación del contenido o el contacto con la piel o membranas mucosas. El medicamento debe mantenerse alejado de los niños y mascotas.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede alterarse debido a la fatiga y somnolencia.

#### **Sobredosis:**

Se han tomado hasta 1000 mg/m<sup>2</sup> como dosis única, solamente con los efectos esperados de neutropenia y trombocitopenia. En el evento de una sobredosis, se recomienda la evaluación hematológica e instituir las medidas de soporte generales según sea necesario.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Mecanismo de acción

La temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química a la monometil tiazenoimidazol carboxamida activa

(MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia, fundamentalmente, de una alquilación en la posición O de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Los estudios de TEP (Tomografía de Emisión de Positrones) en humanos y los datos preclínicos sugieren que la temozolomida cruza rápidamente la barrera hematoencefálica y está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La penetración al LCR fue confirmada en un paciente; la exposición del LCR, con base en el Área Bajo la Curva (ABC) de la temozolomida, fue aproximadamente 30% con respecto al plasma, lo que es consistente con los datos obtenidos en animales. La temozolomida oral en pacientes adultos se absorbe rápidamente, alcanzando su concentración máxima 20 minutos después de su administración oral (tiempo promedio de 0.5 a 1.5 horas). La vida media plasmática de la temozolomida es aproximadamente de 1.8 horas. La concentración plasmática se incrementa en relación con la dosis. La depuración plasmática, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis. La temozolomida muestra una baja unión a proteínas (10 a 20%), por lo que no se espera interacción con los agentes que tienen un alto índice de unión a proteínas. Después de la administración oral de temozolomida marcada con C<sup>14</sup>, la excreción fecal de C<sup>14</sup> durante los 7 días posteriores a la dosis fue de 0.8%, lo que indica una absorción completa del fármaco. La principal ruta de eliminación de la temozolomida es renal.

Después de la administración oral de temozolomida, aproximadamente 5 a 10% de la dosis se recupera sin cambios en la orina en un periodo de 24 horas, y el resto se excreta como

temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares no identificados.

El análisis de la farmacocinética en poblaciones de la temozolomida reveló que la depuración plasmática de la temozolomida es independiente de la edad, la función renal o el tabaquismo. En un estudio farmacocinético independiente, el perfil farmacocinético plasmático de pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada fue similar al de los pacientes con función hepática normal.

En pacientes pediátricos el ABC es mayor que en pacientes adultos; sin embargo, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1,000 mg/m<sup>2</sup> por ciclo, tanto en niños como en adultos.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Seguir las instructivas vigentes para el uso y manejo de productos antitumorales.

Si una cápsula se daña, evitar el contacto del polvo con la piel o membranas mucosas.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 13 de diciembre de 2017.