

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temodal 5 mg cápsulas duras
Temodal 20 mg cápsulas duras
Temodal 100 mg cápsulas duras
Temodal 140 mg cápsulas duras
Temodal 180 mg cápsulas duras
Temodal 250 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

5 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 5 mg de temozolomida (temozolomide).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 132,8 mg de lactosa anhidra.

20 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 20 mg de temozolomida (temozolomide).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 182,2 mg de lactosa anhidra.

100 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 100 mg de temozolomida (temozolomide).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 175,7 mg de lactosa anhidra.

140 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 140 mg de temozolomida (temozolomide).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 246 mg de lactosa anhidra.

180 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 180 mg de temozolomida (temozolomide).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 316,3 mg de lactosa anhidra.

250 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 250 mg de temozolomida (temozolomide).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 154,3 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de 5 mg (cápsula).

Las cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa verde opaca, y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “5 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.

Cápsula dura de 20 mg (cápsula).

Las cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa amarilla opaca, y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “20 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.

Cápsula dura de 100 mg (cápsula).

Las cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa rosa opaca, y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “100 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.

Cápsula dura de 140 mg (cápsula).

Las cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa azul, y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “140 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.

Cápsula dura de 180 mg (cápsula).

Las cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa naranja opaca, y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “180 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.

Cápsula dura de 250 mg (cápsula).

Las cápsulas duras tienen un cuerpo y una tapa blancos opacos y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “250 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Temodal está indicado en el tratamiento de:

- pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia.
- niños a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

4.2 Posología y forma de administración

Temodal sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Puede administrarse terapia antiemética (ver sección 4.4).

Posología

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Temodal se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de monoterapia con temozolomida (TMZ) (fase de monoterapia).

Fase concomitante

Se administra TMZ a una dosis de 75 mg/m² al día por vía oral durante 42 días como tratamiento concomitante a la radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones). No se recomiendan reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de TMZ de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La administración de TMZ se puede continuar durante todo el periodo concomitante de 42 días (hasta 49 días) si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones:

- recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (CTC) \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de TMZ se deberá interrumpir o suspender permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la Tabla 1.

Toxicidad	Interrupción de TMZ ^a	Suspensión de TMZ
Recuento Absoluto de Neutrófilos	$\geq 0,5$ 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 no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 2 según CTC	Grado 3 ó 4 según CTC

a: El tratamiento con TMZ concomitante se puede continuar si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$, toxicidad no hematológica según CTC \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Fase de monoterapia

Cuatro semanas después de completar la fase concomitante de TMZ + RT, se administran hasta 6 ciclos de TMZ en monoterapia. La dosis en el Ciclo 1 (monoterapia) es de 150 mg/m² una vez al día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al principio del Ciclo 2, la dosis se aumenta a 200 mg/m² si la toxicidad no hematológica según CTC en el Ciclo 1 es de Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$. Si la dosis no se aumentó en el Ciclo 2, no se deberá aumentar la dosis en los ciclos posteriores. Si se aumentó la dosis, se mantiene a 200 mg/m² al día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si se produce toxicidad. Las reducciones y suspensiones de dosis durante la fase de monoterapia se deberán realizar de acuerdo a las Tablas 2 y 3.

Durante el tratamiento se deberá realizar un hemograma completo en el Día 22 (21 días después de la primera dosis de TMZ). La dosis se reducirá o se suspenderá la administración de acuerdo a la Tabla 3.

Nivel de dosis	Dosis de TMZ (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

<i>Tabla 3. Reducción o suspensión de la dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia</i>		
Toxicidad	Reducir TMZ 1 nivel de dosis ^a	Suspender TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Recuento de trombocitos	< 50 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 según CTC	Grado 4 ^b según CTC

a: Los niveles de dosis de TMZ aparecen en la Tabla 2.

b: Se suspende TMZ si:

- El nivel de dosis -1 (100 mg/m²) todavía provoca toxicidad inaceptable
- La misma toxicidad no hematológica de Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) vuelve a aparecer tras la reducción de dosis.

Pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad o mayores con glioma maligno recurrente o progresivo:

Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TMZ se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días seguido de una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día, que debe incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m² una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse TMZ en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada (ver secciones 4.4 y 5.1). No se ha establecido la seguridad y eficacia de TMZ en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con disfunción hepática o renal

La farmacocinética de la TMZ fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de TMZ a pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la TMZ, es improbable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática grave o cualquier grado de disfunción renal. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar TMZ a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de TMZ no se ve afectado por la edad. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) parecen tener un aumento en el riesgo de neutropenia y trombocitopenia (ver sección 4.4).

Forma de administración

Temodal cápsulas duras debe administrarse en estado de ayuno.

Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua y no deben abrirse o masticarse.

Si después de la administración de la dosis se produce vómito, no debe administrarse una segunda dosis ese día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).

Mielosupresión severa (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones

Durante el tratamiento con TMZ, se han observado infecciones oportunistas (como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y reactivación de infecciones (como VHB, CMV) (ver sección 4.8).

Meningoencefalitis herpética

En casos poscomercialización, se ha observado meningoencefalitis herpética (incluidos casos mortales) en pacientes que recibieron temozolomida en combinación con radioterapia, incluidos casos de administración concomitante de esteroides.

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Los pacientes que recibieron concomitantemente TMZ y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo de desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente TMZ y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado ≤ 1 .

Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra TMZ durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban TMZ, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen. Se han notificado casos de insuficiencia respiratoria mortal en pacientes en tratamiento con TMZ, en particular en combinación con dexametasona u otros esteroides.

VHB

Se ha notificado hepatitis debida a una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), resultando en algunos casos mortal. Se debe consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología para la hepatitis B positiva (incluyendo aquellos pacientes con la enfermedad activa). Durante el tratamiento, los pacientes deben ser controlados y tratados como corresponda.

Hepatotoxicidad

Se han notificado lesiones hepáticas incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con TMZ (ver sección 4.8). Se deben determinar los valores basales de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Si fueran anómalos, el médico debe evaluar el beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con temozolomida, incluyendo el riesgo potencial de insuficiencia hepática mortal. En pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas se deben repetir en mitad del ciclo. En todos los pacientes, las pruebas de la función hepática se deben repetir después de cada ciclo de tratamiento. El médico debe evaluar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento en pacientes con anomalías significativas de la función hepática. La toxicidad hepática puede aparecer varias semanas o más, después del último tratamiento con temozolomida.

Neoplasias malignas

También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide (ver sección 4.8).

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con TMZ.
Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de TMZ.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de la fase concomitante, y se recomienda encarecidamente durante la fase de monoterapia.

Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo

Los pacientes que hayan experimentado fuertes vómitos (Grado 3 ó 4) en ciclos de tratamiento previos pueden precisar tratamiento antiemético.

Parámetros de laboratorio

Los pacientes en tratamiento con TMZ pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración. Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$. Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN sea $> 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas sea $> 100 \times 10^9/l$. Si el RAN disminuyera a $< 1,0 \times 10^9/l$ o el recuento de plaquetas fuera $< 50 \times 10^9/l$ durante cualquier ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo (ver sección 4.2). Los niveles de dosis son de 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 y 200 mg/m^2 . La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m^2 .

Población pediátrica

No hay experiencia clínica sobre el empleo de TMZ en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada (ver sección 4.2 y 5.1).

Pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada parecen presentar un mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia que los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre TMZ a pacientes de edad avanzada.

Pacientes mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar un embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ y durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento.

Pacientes varones

Se debe advertir a los hombres que vayan a ser tratados con TMZ que eviten dejar embarazada a su pareja durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis y que busquen asesoramiento sobre criopreservación del espermatozoides antes del tratamiento (ver sección 4.6).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En otro estudio en fase I, la administración de TMZ con ranitidina no provocó modificaciones del grado de absorción de la temozolomida o de la exposición a su metabolito activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

La administración de TMZ con los alimentos resultó en una disminución del 33 % de la C_{max} y en una disminución del 9 % del área bajo la curva (AUC).

Como no se puede excluir que el cambio en la C_{max} sea clínicamente importante, Temodal no debe administrarse junto a alimentos.

En base a un análisis de la farmacocinética de población observado en ensayos en fase II, la coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H_2 o fenobarbital no modificó la eliminación de la TMZ. Se asoció la coadministración de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de TMZ.

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de TMZ sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que TMZ no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es improbable que afecte a la farmacocinética de otros medicamentos (ver sección 5.2).

El empleo de TMZ en combinación con otros agentes mielosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m² de TMZ se observó teratogenia y/o toxicidad fetal (ver sección 5.3).

Temodal no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si TMZ se excreta en la leche materna; por tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con TMZ.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar un embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ y durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento.

Fertilidad masculina

TMZ puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, los hombres que vayan a ser tratados con ella deben usar medidas anticonceptivas efectivas y se les debe advertir que eviten dejar embarazada a su pareja durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis y que busquen asesoramiento sobre criopreservación del espermatozoides antes del tratamiento, dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con TMZ.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TMZ sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña debido a la fatiga y somnolencia (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Experiencia de ensayos clínicos

En pacientes tratados con TMZ en los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea, fatiga, convulsiones y erupción. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se notificaron frecuentemente; la frecuencia de los hallazgos de laboratorio de Grado 3-4 se presenta después de la Tabla 4.

Para los pacientes con glioma recurrente o progresivo, las náuseas (43 %) y los vómitos (36 %) fueron generalmente de Grados 1 ó 2 (de 0 a 5 episodios de vómitos en 24 horas) y fueron autolimitantes o fácilmente controlados con el tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos graves fue del 4 %.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y notificadas con el uso de TMZ poscomercialización se enumeran en la Tabla 4. Estas reacciones se clasifican según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección, herpes zóster, faringitis ^a , candidiasis oral
Poco frecuentes:	Infección oportunista (incluyendo neumonía por P carinii), sepsis [†] , meningoencefalitis herpética [†] , infección por CMV, reactivación de la infección por CMV, virus de la hepatitis B [†] , herpes simple, reactivación de la infección, infección de la herida, gastroenteritis ^b
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Síndrome mielodisplásico, malignidad secundaria, que incluye leucemia mieloide
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuentes:	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica [†] , pancitopenia, petequias

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)

Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacción alérgica
Poco frecuentes:	Anafilaxia
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Cushingoide ^c
Poco frecuentes:	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglucemia
Poco frecuentes:	Hipocalcemia, fosfatasa alcalina elevada
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio
Poco frecuentes:	Trastorno del comportamiento, labilidad emocional, alucinación, apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Convulsiones, hemiparesia, afasia/disfasia, cefalea
Frecuentes:	Ataxia, deterioro del equilibrio, deterioro de la percepción, concentración deteriorada, disminución del nivel de conciencia, mareo, hipoestesia, memoria alterada, trastorno neurológico, neuropatía ^d , parestesia, somnolencia, trastorno del habla, perversión del gusto, temblor
Poco frecuentes:	Estatus epiléptico, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, parosmia, anomalía de la marcha, hiperestesia, alteración sensitiva, coordinación anormal
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Hemianopía, visión borrosa, trastorno de la visión ^e , defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular
Poco frecuentes:	Agudeza visual disminuida, ojos secos
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Sordera ^f , vértigo, acúfenos, dolor de oídos ^g
Poco frecuentes:	Daño del oído, hiperacusia, otitis media
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Palpitación
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta
Poco frecuentes:	Fallo respiratorio ^h , neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, congestión nasal

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, dolor abdominal ^h , dispepsia, disfagia
Poco frecuentes:	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, hemorroides, boca seca
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática [†] , daño hepático, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia
Frecuentes:	Eritema, piel seca, prurito
Poco frecuentes:	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritroderma, exfoliación de la piel, reacción de fotosensibilidad, urticaria, exantema, dermatitis, sudoración aumentada, pigmentación anormal
Frecuencia no conocida:	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Miopatía, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Frecuencia de la micción, incontinencia urinaria
Poco frecuentes:	Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama, impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, síntomas de tipo gripal, astenia, malestar general, dolor, edema, edema periférico ⁱ
Poco frecuentes:	Empeoramiento de la enfermedad, rigores, edema de cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de diente
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas ^l , peso disminuido, peso aumentado
Poco frecuentes:	Gamma-glutamyltransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Lesión por radiación ^k

^a Incluye faringitis, faringitis nasofaríngea, faringitis estreptocócica

^b Incluye gastroenteritis, gastroenteritis viral

^c Incluye cushingoide, síndrome de Cushing

^d Incluye neuropatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica

^e Incluye discapacidad visual, trastorno ocular

^f Incluye sordera, sordera bilateral, sordera neurosensorial, sordera unilateral

^g Incluye dolor de oído, molestias en el oído

^h Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestias abdominales

ⁱ Incluye edema periférico, hinchazón periférica

^j Incluye aumento de la prueba de función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas

^k Incluye lesión por radiación, lesión cutánea por radiación

[†] Incluyen casos con resultados mortales

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Resultados de laboratorio

Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido TMZ. Cuando las alteraciones en las pruebas de laboratorio y las reacciones adversas se sumaron entre las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia, se observaron alteraciones en neutrófilos de Grado 3 o de Grado 4, incluyendo acontecimientos neutropénicos, en el 8 % de los pacientes. Se observaron alteraciones en los trombocitos de Grado 3 o Grado 4, incluyendo acontecimientos trombocitopénicos en el 14 % de los pacientes que recibieron TMZ.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Resultados de laboratorio

Se produjeron trombocitopenia y neutropenia de Grados 3 ó 4 en el 19 % y 17 %, respectivamente, de los pacientes tratados por glioma maligno. Esto provocó la hospitalización y/o interrupción del tratamiento con TMZ en el 8 % y 4 %, respectivamente. La mielosupresión fue previsible (normalmente dentro de los primeros ciclos, con el valor más bajo de parámetros hematológicos (nadir) entre el Día 21 y el Día 28), y la recuperación fue rápida, generalmente en 1-2 semanas. No se observó evidencia de una mielosupresión de tipo acumulativo. La presencia de trombocitopenia puede incrementar el riesgo de hemorragia, y la presencia de neutropenia o leucopenia puede incrementar el riesgo de infección.

Género

En un análisis de farmacocinética basada en la población sobre la experiencia en ensayos clínicos se disponía de los datos del nadir de los recuentos de neutrófilos para 101 mujeres y 169 hombres, y del nadir de plaquetas para 110 mujeres y 174 hombres. En el primer ciclo de terapia hubo tasas más altas de neutropenia de Grado 4 ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % frente al 5 %, y trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % frente al 3 %, en mujeres que en hombres. En una serie de datos de 400 pacientes con glioma recurrente, tras el primer ciclo de terapia, se produjo neutropenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 4 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 3 % de los hombres. En un ensayo con 288 pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, se produjo, en el primer ciclo de terapia, neutropenia de Grado 4 en el 3 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 1 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. Aunque los datos son limitados, cabe esperar que la tolerancia en niños sea similar a la de los adultos. No se ha determinado la seguridad de TMZ en niños menores de 3 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1.000 y 1.250 mg/m² (dosis total por ciclo de 5 días). La toxicidad limitante de dosis fue hematológica y se notificó con todas las dosis, pero se espera que sea más grave a dosis más altas. Un paciente recibió una sobredosis de 10.000 mg (dosis total por ciclo de 5 días) y las reacciones adversas que se notificaron fueron pancitopenia, pirexia, fracaso multiorgánico y muerte. Se han notificado casos de pacientes que han tomado la dosis recomendada durante más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) notificándose reacciones adversas como supresión de médula ósea, con o sin infección, en algunos casos grave y prolongada, con resultado de muerte. En caso de sobredosis, es necesaria una evaluación hematológica. Se deben tomar medidas generales de soporte si fuera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Otros agentes alquilantes, código ATC: L01A X03.

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 O⁶ de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N⁷. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

Eficacia clínica y seguridad

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se aleatorizaron un total de 573 pacientes para recibir o TMZ + RT (n=287) o RT sola (n=286). Los pacientes del brazo de TMZ + RT recibieron TMZ concomitante (75 mg/m²) una vez al día, empezando el primer día de RT hasta el último día de RT, durante 42 días (hasta un máximo de 49 días). Este tratamiento iba seguido de TMZ en monoterapia (150 - 200 mg/m²) en los Días 1 - 5 de cada ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos, empezando 4 semanas después de la finalización de la RT. Los pacientes del brazo control sólo recibieron RT. Se necesitó profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) durante la RT y la terapia combinada con TMZ.

En la fase de seguimiento se administró TMZ como terapia de rescate en 161 pacientes de los 282 (57 %) del brazo de RT sola, y en 62 pacientes de los 277 (22 %) del brazo de TMZ + RT.

El hazard ratio (HR) para la supervivencia global fue de 1,59 (95 % IC para HR=1,33 -1,91) con un rango logarítmico de $p < 0,0001$ a favor del brazo de TMZ. La probabilidad estimada de sobrevivir 2 o más años (26 % frente a 10 %) es mayor para el brazo de RT + TMZ. La adición de TMZ concomitante a la RT, seguida de TMZ en monoterapia en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, demostró una mejoría en la supervivencia global (SG) estadísticamente significativa en comparación con la RT sola (Figura 1).

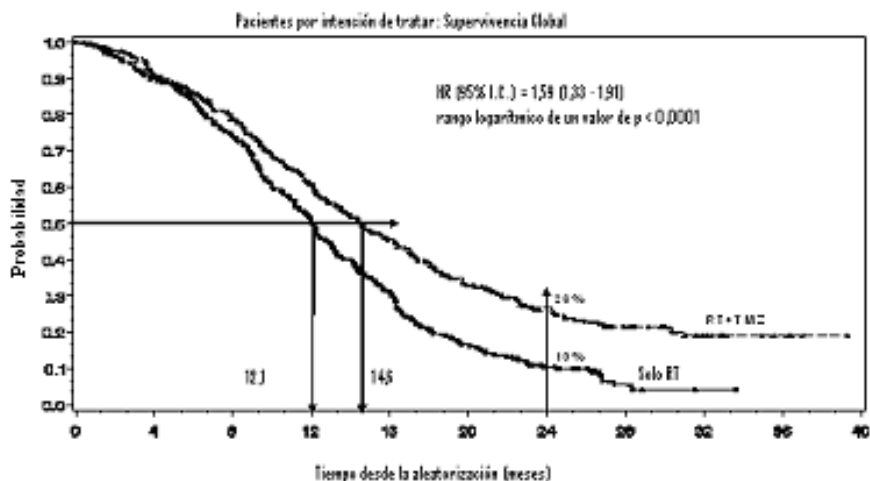


Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (población por intención de tratar)

Los resultados del ensayo no fueron coherentes en el subgrupo de pacientes con un estado funcional bajo (Performance Status OMS PS =2, n=70), en el que la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión fueron similares en ambos brazos. No obstante, este grupo de pacientes no parece presentar riesgos inaceptables.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Los datos sobre eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (índice de estado funcional de Karnofsky [KPS] ≥ 70), progresivo o recurrente, después de cirugía y RT se basaron en dos ensayos clínicos con TMZ oral. Uno fue un ensayo no comparativo sobre 138 pacientes (el 29 % recibió quimioterapia previa), y el otro fue un ensayo aleatorizado con brazo control activo de TMZ frente a procarbazona sobre un total de 225 pacientes (el 67 % recibió tratamiento previo con quimioterapia basada en nitrosourea). En ambos ensayos, la variable principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP) definida por los escáneres de IRM o empeoramiento neurológico. En el ensayo no comparativo, la SLP a los 6 meses fue del 19 %, la mediana de la SLP fue de 2,1 meses, y la mediana de la supervivencia global de 5,4 meses. La tasa de respuesta objetiva (ORR) en base a las IRM fue del 8 %.

En el ensayo aleatorizado de brazo control activo, la SLP a los 6 meses fue significativamente mayor para TMZ que para la procarbazona (21 % frente al 8 %, respectivamente - prueba de chi-cuadrado $p = 0,008$) con una mediana de la SLP de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (Test de rango logarítmico, $p = 0,0063$). La mediana de la supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para TMZ y procarbazona, respectivamente (rango logarítmico de $p = 0,33$). A los 6 meses la fracción de pacientes que sobrevivieron fue significativamente superior en el brazo de TMZ (60 %) en comparación con el brazo de procarbazona (44 %) (prueba de chi-cuadrado $p = 0,019$). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa se observó un beneficio en aquellos con un KPS ≥ 80 .

Los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado neurológico favorecieron a TMZ sobre la procarbazona, al igual que los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional (decrece hasta KPS de < 70 o decrece al menos 30 puntos). En estas variables de valoración la mediana del tiempo hasta progresión osciló entre los 0,7 y 2,1 meses más para TMZ que para la procarbazona (Test de rango logarítmico, $p = < 0,01$ a 0,03).

Astrocitoma anaplásico recurrente

En un ensayo de fase II, multicéntrico y prospectivo, dirigido a evaluar la seguridad y la eficacia de la TMZ oral en el tratamiento de pacientes con un astrocitoma anaplásico en su primera recaída, la SLP a los 6 meses fue del 46 %. La mediana de la SLP fue de 5,4 meses. La mediana de la supervivencia global fue de 14,6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación practicada por un revisor central, fue del 35 % (13 RC y 43 RP) en la población analizada por intención de tratar (ITT) n=162. Se comunicó enfermedad estable en 43 pacientes. La supervivencia libre de episodios a los 6 meses en la población analizada por ITT fue del 44 %, con una mediana de la supervivencia libre de episodios de 4,6 meses, cifra que fue similar a la hallada en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. En la población elegible desde el punto de vista de la histología, los resultados de eficacia fueron similares. El alcance de una respuesta objetiva radiológica o el mantenimiento del estado libre de progresión de la enfermedad se asoció firmemente al mantenimiento o la mejoría de la calidad de vida.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. La tolerancia a TMZ es similar a la de los adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

TMZ se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O⁶ y N⁷ de la guanina. En relación al AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4 % y 23 %, respectivamente. *In vivo*, el t_{1/2} de MTIC fue similar a la de TMZ, 1,8 h.

Absorción

Tras la administración oral a pacientes adultos, TMZ se absorbió rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas tan solo 20 minutos después de la administración (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). Tras la administración oral de TMZ marcada con ¹⁴C, la excreción fecal promedio de ¹⁴C durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

Distribución

TMZ demuestra baja unión a proteínas (10 % a 20 %), y por lo tanto, no se espera que interactúe con sustancias de alta afinidad por proteínas.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) en seres humanos y los datos preclínicos sugieren que TMZ cruza la barrera hematoencefálica rápidamente y está presente en el LCR. La penetración del LCR se confirmó en un paciente, la exposición del LCR basada en el AUC de TMZ fue aproximadamente de un 30 % de éste en el plasma, lo que es coherente con los datos en animales.

Eliminación

La vida media en el plasma (t_{1/2}) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del ¹⁴C es la renal. Tras la administración oral, aproximadamente el 5 % al 10 % de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares sin identificar.

Las concentraciones en plasma aumentan de manera relacionada con la dosis. El aclaramiento del plasma, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis.

Poblaciones especiales

El análisis de la farmacocinética basada en la población de TMZ reveló que el aclaramiento de TMZ en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético diferente, los perfiles farmacocinéticos del plasma en pacientes con disfunción hepática leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal.

Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos; no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1.000 mg/m² por ciclo en niños y en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad tras un solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), 3 ciclos y 6 ciclos en ratas y perros. Las dianas principales de la toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linforreticular, los testículos, el tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para del 60 % al 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.

TMZ es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. TMZ 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 las plaquetas 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 preneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de TMZ, 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 los test de Ames/salmonella y de aberración cromosómica en Linfocitos de Sangre Periférica Humana (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

5 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula:

lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula:

gelatina,
dióxido de titanio (E 171),
laurilsulfato de sodio,
óxido amarillo de hierro (E 172),
carmín de índigo (E 132).

Impresión:

goma laca,
propilenglicol (E 1520),
agua purificada,
hidróxido amónico,
hidróxido de potasio,
óxido negro de hierro (E 172).

20 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula:

lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula:

gelatina,
dióxido de titanio (E 171),
laurilsulfato de sodio,
óxido amarillo de hierro (E 172).

Impresión:

goma laca,
propilenglicol (E 1520),
agua purificada,
hidróxido amónico,
hidróxido de potasio,
óxido negro de hierro (E 172).

100 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula:

lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula:

gelatina,
dióxido de titanio (E 171),
laurilsulfato de sodio,
óxido rojo de hierro (E 172).

Impresión:

goma laca,
propilenglicol (E 1520),
agua purificada,
hidróxido amónico,
hidróxido de potasio,
óxido negro de hierro (E 172).

140 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula:

lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,

ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula:

gelatina,
dióxido de titanio (E 171),
laurilsulfato de sodio,
carmín de índigo (E 132).

Impresión:

goma laca,
propilenglicol (E 1520),
agua purificada,
hidróxido amónico,
hidróxido de potasio,
óxido negro de hierro (E 172).

180 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula:

lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula:

gelatina,
dióxido de titanio (E 171),
laurilsulfato de sodio,
óxido amarillo de hierro (E 172),
óxido rojo de hierro (E 172).

Impresión:

goma laca,
propilenglicol (E 1520),
agua purificada,
hidróxido amónico,
hidróxido de potasio,
óxido negro de hierro (E 172).

250 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula:

lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula:

gelatina,
dióxido de titanio (E 171),
laurilsulfato de sodio.

Impresión:

goma laca,
propilenglicol (E 1520),
agua purificada,

hidróxido amónico,
hidróxido de potasio,
óxido negro de hierro (E 172).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los sobres están compuestos por polietileno de baja densidad lineal (capa más interna), aluminio y tereftalato de polietileno.

Cada sobre contiene 1 cápsula dura y se dispensa en envase de cartón.

El envase de cartón contiene 5 ó 20 cápsulas duras, selladas en sobres individualmente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no se deben abrir. Si una cápsula se rompiera, se debe evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si Temodal entra en contacto con la piel o mucosas, debe lavarse inmediata y concienzudamente con jabón y agua.

Se debe informar a los pacientes para que mantengan las cápsulas fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

5 mg cápsulas duras

EU/1/98/096/024

EU/1/98/096/025

20 mg cápsulas duras

EU/1/98/096/013

EU/1/98/096/014

100 mg cápsulas duras

EU/1/98/096/015

EU/1/98/096/016

140 mg cápsulas duras

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

180 mg cápsulas duras

EU/1/98/096/019

EU/1/98/096/020

250 mg cápsulas duras

EU/1/98/096/021

EU/1/98/096/022

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/enero/1999

Fecha de la última renovación: 17/diciembre/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.