

# Temozolomida Iclos

Cápsulas de gelatina dura



Infecciones, infecciones orales, infección de heridas, número de células sanguíneas reducido (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia), reacción alérgica, aumento de azúcar en sangre, alteraciones de la memoria, depresión, ansiedad, confusión, incapacidad para dormir o permanecer dormido, alteración de la coordinación y del equilibrio, dificultad para concentrarse, cambios en el estado mental o en el estado de alerta, sensación de hormigueo, mareos, alteración de las sensaciones, hormigueo, temblores, gusto anormal, pérdida parcial de la visión, visión anormal, visión doble, ojos secos o dolorosos, sordera, zumbido en los oídos, dolor de oídos, coágulo de sangre en los pulmones o las piernas, presión arterial alta, neumonía, falta de aliento, bronquitis, tos, inflamación de las fosas nasales, dolor de estómago o abdominal, malestar/acidez de estómago, dificultad para tragar, piel seca, picor, daño muscular, debilidad muscular, dolores y molestias musculares, dolor de las articulaciones, dolor de espalda, micción frecuente, dificultad para retener la orina, fiebre, síntomas parecidos a los de la gripe, dolor, malestar, resfriado o gripe, retención de líquidos, piernas hinchadas, elevación de las enzimas hepáticas, pérdida de peso, aumento de peso, lesión por radiación.

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:**

Infecciones cerebrales (meningoencefalitis herpética), incluidos casos mortales, infecciones nuevas o reactivadas por citomegalovirus, infecciones reactivadas por el virus de la hepatitis B, cánceres secundarios, incluida la leucemia, reducción de los recuentos de glóbulos rojos (pancitopenia, anemia, leucopenia), manchas rojas debajo de la piel, diabetes insípida (los síntomas incluyen aumento de la micción y sensación de sed), bajo nivel de potasio en la sangre, cambios de humor, alucinaciones, parálisis parcial, cambio en el sentido del olfato, discapacidad auditiva, infección del oído medio, palpitaciones (cuando puede sentir los latidos de su corazón), sofocos, estómago hinchado, dificultad para controlar las evacuaciones intestinales, hemorroides, sequedad de boca, hepatitis y lesión en el hígado (incluyendo insuficiencia hepática mortal), colestasis, aumento de la bilirrubina, ampollas en el cuerpo o en la boca, descamación de la piel, erupción cutánea, enrojecimiento doloroso de la piel, erupción cutánea grave con hinchazón de la piel (incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies), aumento de la sensibilidad a la luz solar, urticaria (ronchas), aumento de la sudoración, cambios en el color de la piel, dificultad para orinar, sangrado vaginal, irritación vaginal, períodos menstruales ausentes o intensos, dolor en las mamas, impotencia sexual, escalofríos, hinchazón de la cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de los dientes.

## SI TOMA MÁS CANTIDAD DE TEMOZOLOMIDA DE LO QUE DEBIERA

Ante una sobredosis o una ingesta accidental de este medicamento debe consultar inmediatamente en un servicio de emergencia médica y comunicarse con el centro toxicológico de referencia. Es importante que conserve el envase del producto ingerido en caso de contar con él.

**Temozolomida** produce efectos citotóxicos sobre el ADN pudiendo afectar a las células que proliferan rápidamente, tales como las células madre hematopoyéticas. Los efectos de sobredosis se observan principalmente en células que se dividen rápidamente (es decir, médula ósea, tracto gastrointestinal).

Los datos de sobredosis son limitados. Se debe anticipar una mielosupresión severa.

Si la toxicidad es moderada a severa puede verse, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, anorexia y dolor de cabeza.

En caso de toxicidad severa, la mielosupresión es dosis-dependiente. Pueden desarrollarse infecciones graves.

La toxicidad limitante de dosis es 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. El tratamiento es sintomático y de soporte de las funciones vitales, dependiendo de la latencia puede realizarse rescate digestivo.

No existe tratamiento antidótico.

## PRESENTACIÓN

**Temozolomida Iclos** 20 mg: Envases conteniendo 5 cápsulas.

**Temozolomida Iclos** 100 mg: Envases conteniendo 5 cápsulas.

No utilice medicamentos después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase o si observa indicios visibles de deterioro.

Nota: todo medicamento es potencialmente tóxico.

En caso de intoxicación, llamar al C.I.A.T. - Tel.: 1722

## PRODUCTO MEDICINAL

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Aut. M.S.P.N° 45244 (**Temozolomida Iclos** 20 mg)

Aut. M.S.P.N° 45243 (**Temozolomida Iclos** 100 mg)

D.T.: Q.F. Virginia Valle Lisboa

**Iclos Uruguay S.A.**

Br. Artigas 3896

Montevideo - Uruguay

Tel: 22090909 - Fax: 22098983

## LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas.

Si tiene alguna duda o si considera que presenta algún efecto adverso, consulte a su médico.

## FÓRMULAS

**Temozolomida Iclos** 20 mg

Cada cápsula contiene: **Temozolomida** 20 mg; Excipientes: Lactosa anhidra 64,09 mg; otros c.s.

**Temozolomida Iclos** 100 mg

Cada cápsula contiene: **Temozolomida** 100 mg; Excipientes: Lactosa anhidra 320,44 mg; otros c.s.

## ¿QUÉ ES Temozolomida Iclos Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

**Temozolomida Iclos** está indicado en el tratamiento de formas específicas de tumores cerebrales:

- En adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico. Se usa inicialmente en combinación con radioterapia (fase concomitante del tratamiento) y posteriormente en solitario (fase de monoterapia del tratamiento).
- En niños de 3 años y mayores y adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Está indicado en estos tumores si reaparecen o empeoran después de tratamiento estándar.

## NO TOMES ESTE MEDICAMENTO SI:

Presenta hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Si presenta hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC) o si presenta mielosupresión severa.

## TENGA PRECAUCIÓN

Durante el tratamiento con **Temozolomida** se han observado infecciones oportunistas (como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [PJ]) y reactivación de infecciones (como Virus de la Hepatitis B y Citomegalovirus).

### Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Se requiere profilaxis frente a neumonía por PJ en todos los pacientes que reciban concomitantemente **Temozolomida** 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  $\leq 1$ .

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

### Virus de la Hepatitis B

Se ha notificado hepatitis debida a una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), resultando en algunos casos mortales. 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.

### 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.

### Hepatotoxicidad

Se han notificado lesiones hepáticas incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con **Temozolomida**.

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.

### Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con **Temozolomida**.

Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de **Temozolomida**.

### 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 o 4) en ciclos de tratamiento previos pueden precisar tratamiento antiemético.

### Parámetros de laboratorio

Los pacientes en tratamiento con **Temozolomida** pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica y en ciertos casos 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: recuento absoluto de neutrófilos (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. Los niveles de dosis son de 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> y 200 mg/m<sup>2</sup>. La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### Población pediátrica

No hay experiencia clínica sobre el empleo de **Temozolomida** en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada.

#### Pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad)

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

#### Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### USO DE OTROS MEDICAMENTOS

La administración de **Temozolomida** con ranitidina no provoca modificaciones de la absorción de la **Temozolomida** o de la exposición a su metabolito activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). La coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> o fenobarbital no modifica la eliminación de la **Temozolomida**.

La coadministración de ácido valproico puede disminuir el aclaramiento de **Temozolomida**.

Dado que **Temozolomida** no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es improbable que afecte a la farmacocinética de otros medicamentos.

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

#### Población pediátrica

No existen estudios de interacciones en esta población.

#### EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

**Temozolomida** 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 **Temozolomida** se excreta en la leche materna; por tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con **Temozolomida** Iclós.

#### Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con **Temozolomida**.

#### Fertilidad masculina

**Temozolomida** puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, se advierte a los hombres que vayan a ser tratados con ella que eviten dejar embarazada a su pareja hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la última dosis.

Los pacientes deben ser asesoradas sobre criopreservación antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con **Temozolomida**.

#### CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS

**Temozolomida** Iclós tiene una influencia baja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a la fatiga y somnolencia.

#### CÓMO TOMAR Temozolomida Iclós

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

Puede administrarse terapia antiemética.

#### Posología

**Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico**  
**Temozolomida** Iclós se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de monoterapia con **Temozolomida** Iclós (fase de monoterapia).

#### Fase concomitante

Se administra **Temozolomida** Iclós a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> 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 **Temozolomida** Iclós de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La administración de **Temozolomida** Iclós se puede continuar durante todo el período 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 **Temozolomida** se deberá interrumpir o suspender permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la Tabla.

Toxicidad	Interrupción de <b>Temozolomida</b> <sup>a</sup>	Suspensión de <b>Temozolomida</b>
Recuento Absoluto de Neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Recuento de Trombocitos	$\geq 10$ 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 o 4 según CTC

<sup>a</sup> El tratamiento con **Temozolomida** 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 con **Temozolomida** + RT, se administran hasta 6 ciclos de **Temozolomida** en monoterapia. La dosis en el Ciclo 1 (monoterapia) es de 150 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> si la toxicidad no hematológica según CTC en el Ciclo 1 es de Grado  $\leq 2$  (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/m<sup>2</sup> 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 **Temozolomida**). La dosis se reducirá o se suspenderá la administración de acuerdo a la Tabla 3.

Nivel de dosis	Dosis de <b>Temozolomida</b> (mg/m <sup>2</sup> 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 3. Reducción o suspensión de la dosis de **Temozolomida** durante el tratamiento en monoterapia

Toxicidad	Reducir <b>Temozolomida</b> 1 nivel de dosis a	Suspender <b>Temozolomida</b>
Recuento absoluto de neutrófilos	$< 1,0 \times 10^9/L$	Ver nota <sup>b</sup>
Recuento de trombocitos	$< 50 \times 10^9/L$	Ver nota <sup>b</sup>
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 según CTC	Grado 4 <sup>b</sup> según CTC

<sup>a</sup>: Los niveles de dosis de **Temozolomida** aparecen en la Tabla 2.

<sup>b</sup>: Se suspende **Temozolomida** si:

- El nivel de dosis -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) 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,

**Temozolomida** Iclós se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> una vez al día, que debe incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica.

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse **Temozolomida** en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de **Temozolomida** en niños menores de 3 años.

##### Pacientes con disfunción hepática o renal

No hay datos disponibles sobre la administración de **Temozolomida** a pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child) o con disfunción renal. 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 **Temozolomida** a estos pacientes.

##### Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento de **Temozolomida** 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.

##### Forma de administración

**Temozolomida** Iclós cápsulas 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.

#### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Contacte inmediatamente con su médico si tiene cualquiera de lo siguiente:**

Una reacción alérgica (hipersensible) grave (urticaria, respiración sibilante u otra dificultad respiratoria), hemorragia incontrolada, convulsiones, fiebre, escalofríos, dolor de cabeza intenso que no desaparece.

El tratamiento con **Temozolomida** Iclós puede provocar una reducción de ciertos tipos de células sanguíneas. Esto puede hacer que aumente la probabilidad de que presente hematomas o hemorragia, anemia (reducción del número de glóbulos rojos), fiebre y disminución de la resistencia a las infecciones. La reducción del recuento de células sanguíneas es generalmente pasajera. En algunos casos se puede prolongar y puede producir una forma muy severa de anemia (anemia aplásica). Su médico le someterá con frecuencia a exámenes de sangre para detectar los eventuales cambios producidos, y decidirá si necesita un tratamiento específico. En algunos casos, se reducirá la dosis de **Temozolomida** Iclós o se suspenderá.

**A continuación, se enumeran otros efectos adversos que se han notificado:**

**Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:**

Pérdida de apetito, dificultad para hablar, dolor de cabeza, vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento, erupción cutánea, pérdida de pelo, cansancio

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:**