



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TEMOZOLOMIDA

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes alquilantes. Otros agentes alquilantes.

**Código ATC:** L01AX03.

### 3.1. Farmacodinamia

La temozolomida (TMZ) es un triazeno, 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-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, el cual se cree es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O<sup>6</sup> y N<sup>7</sup> de la guanina.

### 3.2. Farmacocinética

#### Absorción

Tras la administración oral a pacientes adultos, TMZ se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones máximas en 20 minutos después de la administración (promedio entre 0,5 y 1,5 horas). La excreción fecal promedio de TMZ marcada con <sup>14</sup>C, durante los siguientes 7 días después de una dosis oral fue de 0,8% indicando la absorción completa.

#### Distribución

TMZ se une en un bajo porcentaje a las proteínas (10% a 20%), estudios tomográficos por emisión de positrones (TEP) en seres humanos y otros datos preclínicos sugieren que TMZ cruza rápidamente la barrera hematoencefálica y está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). 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 los estudios preclínicos.

#### Eliminación

La vida media en el plasma ( $t_{1/2}$ ) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del <sup>14</sup>C 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.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

## **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos; no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1.000 mg/m<sup>2</sup> por ciclo en niños y en adultos.

## **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

En ratas y perros, tras la administración de 1, 3 y 6 ciclos de 5 días TMZ, 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 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 las pruebas de Ames/salmonella y de alteraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagenicidad.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 4. INDICACIONES

### Adultos

Tratamiento de primera línea en combinación con radioterapia para glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico.

Tratamiento de pacientes con glioma maligno tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presenta recurrencia o progresión.

Tratamiento de pacientes con melanoma maligno metastásico.

Tratamiento de la metástasis cerebral.

### Niños y adolescentes ( $\geq 3$ años de edad)

Tratamiento de glioma maligno recurrente o con progresión.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

Un ciclo de tratamiento consiste en una dosis de TMZ al día por 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento (28 días en total).

### Adultos

Tratamiento de primera línea en combinación con radioterapia para glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico:

Fase concomitante con radioterapia: 75 mg/m<sup>2</sup>sc/día, desde el primer día hasta el último día de la radioterapia.

Fase de monoterapia: 75 - 200 mg/m<sup>2</sup>sc/día por ciclo. Máximo: 6 ciclos.

Tratamiento del glioma maligno recurrente o con progresión, tratamiento del melanoma maligno metastásico y tratamiento de la metástasis cerebral:

En pacientes no tratados previamente con quimioterapia:

200 mg/m<sup>2</sup>sc/día por ciclo.

En pacientes tratados previamente con quimioterapia:

Dosis inicial (ciclo 1): 150 mg/m<sup>2</sup>sc/día.

A partir del ciclo 2 la dosis debe ser incrementada a 200 mg/m<sup>2</sup> si no apareciera toxicidad hematológica.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Niños $\geq$ 3 años de edad y adolescentes**

Tratamiento de glioma maligno recurrente o con progresión:

En pacientes no tratados previamente con quimioterapia:  
200/m<sup>2</sup>sc/día por ciclo.

En pacientes tratados previamente con quimioterapia:  
Dosis inicial (ciclo 1): 150 mg/m<sup>2</sup>sc/día.  
A partir del ciclo 2 la dosis debe ser incrementada a 200 mg/m<sup>2</sup> si no apareciera toxicidad hematológica.

## **5.2. Dosis máxima**

750 - 1000 mg/m<sup>2</sup>/ciclo. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

## **5.3. Dosis en poblaciones especiales**

### **Insuficiencia renal o hepática**

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.

### **Edad avanzada ( $\geq$ 65 años)**

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19 - 78 años, el aclaramiento de TMZ no se ve afectado por la edad. Sin embargo, los pacientes de 70 años de edad o más parecen tener un riesgo aumentado de neutropenia y trombocitopenia.

### **Edad pediátrica ( $\leq$ 18 años)**

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. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de TMZ en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

## **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

Temozolomida 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. Puede administrarse terapia antiemética.

## Tratamiento de primera línea en combinación con radioterapia para glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico

En la fase concomitante (combinación con radioterapia), se administra TMZ 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. No se recomienda reducción de la dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de TMZ de acuerdo con 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 con los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la tabla 1.

Tabla 1. Interrupción o suspensión de la dosificación con TMZ durante el tratamiento concomitante de radioterapia y TMZ		
Toxicidad	Interrupción de TMZ	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	$\geq 10$ 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

En la 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/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



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

## Tratamiento del glioma maligno recurrente o con progresión, tratamiento del melanoma maligno metastásico y tratamiento de la metástasis cerebral

En pacientes adultos y pediátricos de 3 años o mayores 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/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.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Infecciones e infestaciones**

Frecuentes: Infección, herpes zóster, faringitis<sup>a</sup>, candidiasis oral.

Poco frecuentes: Infección oportunista (incluyendo neumonía por *P carinii*), sepsis<sup>†</sup>, meningoencefalitis herpética<sup>†</sup>, infección por CMV, reactivación de la infección por CMV, virus de la hepatitis B<sup>†</sup>, herpes simple, reactivación de la infección, infección de la herida, gastroenteritis<sup>b</sup>.

### **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)**

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<sup>†</sup>, pancitopenia, petequias.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuentes: Reacción alérgica.

Poco frecuentes: Anafilaxia.

## **Trastornos endocrinos**

Frecuentes: Síndrome cushingnoide<sup>c</sup>.

Poco frecuentes: Diabetes insípida.

## **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy frecuentes: Anorexia.

Frecuentes: Hipoglucemia.

Poco frecuente: Hipopotasemia, aumento de la fosfatasa alcalina.

## **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<sup>d</sup>, parestesia, somnolencia, trastorno del habla, perversión del gusto, temblor.

Poco frecuente: Estatus epiléptico, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, parosmia, anormalidad de la marcha, hiperestesia, alteración sensitiva, coordinación anormal.

## **Trastornos oculares**

Frecuentes: Hemianopsia, visión borrosa, trastorno de la visión<sup>e</sup>, defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular.

Poco frecuentes: Agudeza visual disminuida, ojos secos.

## **Trastornos del oído y del laberinto**

Frecuentes: Sordera<sup>f</sup>, vértigo, acúfenos, dolor de oídos<sup>g</sup>.

Poco frecuentes: Daño del oído, hiperacusia, otitis media.

## **Trastornos cardiacos**

Poco frecuentes: Palpitaciones.

## **Trastornos vasculares**

Frecuentes: Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión.

Poco frecuentes: Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta.

Poco frecuentes: Fallo respiratorio<sup>†</sup>, neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, congestión nasal.

## **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos.

Frecuentes: Estomatitis, dolor abdominal<sup>h</sup>, dispepsia, disfagia.

Poco frecuentes: Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, hemorroides, boca seca.

## **Trastornos hepatobiliares**

Poco frecuentes: Insuficiencia hepática<sup>†</sup>, daño hepático, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia.

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy frecuentes: Salpullido, alopecia.

Frecuentes: Eritema, piel seca, prurito.

Poco frecuentes: Necrólisis 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<sup>!</sup>.





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Poco frecuentes: Empeoramiento de la enfermedad, rigores, edema de cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de diente.

## **Exploraciones complementarias**

Frecuentes: Enzimas hepáticas aumentadas<sup>j</sup>, peso disminuido, peso aumentado.

Poco frecuentes: Gamma-glutamilttransferasa elevada.

## **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Frecuentes: Lesión por radiación<sup>k</sup>.

- 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.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: [http://inhr.gov.ve/?page\\_id=4493](http://inhr.gov.ve/?page_id=4493)”.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

La administración de TMZ con los alimentos resultó en una disminución del 33% de la C<sub>máx</sub> y en una disminución del 9% del área bajo la curva (AUC).

Como no se puede excluir que el cambio en la C<sub>max</sub> sea clínicamente importante, TMZ no debe administrarse junto a alimentos.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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<sub>2</sub> o fenobarbital no modificó la eliminación de la TMZ.

La coadministración de ácido valproico con TMZ, se asoció 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.

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

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

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  $\leq 1$ . 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.

Se han notificado lesiones hepáticas incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con TMZ. Se deben determinar los valores basales de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Si resultan anormales, el médico debe evaluar el beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con TMZ, 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 TMZ.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide.

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.

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

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

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 trimetoprim/sulfametoxazol 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. 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>.

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

Los pacientes de edad avanzada (> 70 años), 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.

## 8.2. Embarazo

No hay datos en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m<sup>2</sup> de TMZ se observó teratogénesis y/o toxicidad fetal.

TMZ 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. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## 8.3. Lactancia

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

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 8.4. Fertilidad

### 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 crioconservación del esperma antes del tratamiento, dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con TMZ.

## 8.5. 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.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.  
Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).  
Mielosupresión severa.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

La toxicidad limitante de dosis fue hematológica y se ha notificado con todas las dosis usadas, pero se espera que sea más grave a dosis más altas. Un paciente que recibió una sobredosis de 10.000 mg (dosis total por ciclo de 5 días), 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.

### 10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis, se debe realizar una evaluación hematológica. El tratamiento debe estar encaminado a tomar medidas generales y de soporte si fuera necesario.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del Facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2021