

TEZULINA20-100-250

TEMOZOLOMIDA 20 mg-100 mg-250 mg

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Composición:

Cada cápsula **TEZULINA20** contiene:

Temozolomida 20 mg
Excipientes: Almidón glicolato sódico 5 mg;
Acido tartárico 4.1 mg; Dióxido de silicio coloidal 2 mg; Acido esteárico 1.38 mg; Lactosa anhidra c.s.p 250 mg

Cada cápsula **TEZULINA100** contiene:

Temozolomida 100 mg
Excipientes: Almidón glicolato sódico 25 mg;
Acido tartárico 7.38 mg; Dióxido de silicio coloidal 3.6 mg; Acido esteárico 2.48 mg; Lactosa anhidra c.s.p 450 mg

Cada cápsula **TEZULINA250** contiene:

Temozolomida 250 mg
Excipientes: Almidón glicolato sódico 40 mg;
Acido tartárico 9 mg; Dióxido de silicio coloidal 4.4 mg; Acido esteárico 3 mg; Lactosa anhidra c.s.p 550 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

CÓDIGO ATC: L01A X03

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:

La temozolomida no actúa directamente sino que a través de una rápida conversión no enzimática y a un pH fisiológico del compuesto reactivo MTIC. La citotoxicidad del MTIC es permanentemente debida a una alquilación de DNA. Esta alquilación ocurre principalmente en las posiciones O⁶ y N⁷ de guanina.

La eficacia antitumoral de la temozolomida fue comprobada en animales de experimentación.

En tumores murinos, temozolomida (40 a 100 mg/kg/día) prolongó significativamente la vida de roedores con leucemia o linfoma por más del 50%. También demostró una actividad antitumoral contra tumores sólidos en murinos, incluyendo sarcoma, plasmacitoma, melanoma y en carcinoma de pulmón de Lewis. Temozolomida demostró que interfiere con la proteína quinasa C-dependiente de la fosforilación de la molécula de adhesión a la alfa-6-integrina. Este efecto parece reducir la unión dependiente de la integrina fosforilada de las células cancerosas del tejido endotelial, minimizando la ocurrencia de metástasis distantes.

En estudios clínicos se ha demostrado la eficacia clínica de pacientes con glioblastoma multiforme, en progresión o recaída después de cirugía y radioterapia, en pacientes con astrocitoma anaplásico y en melanoma metastásico.

FARMACOCINÉTICA

Absorción:

La temozolomida es rápida y completamente absorbida después de la administración oral, la concentración pico en el plasma ocurre en la 1^a hora. Las comidas disminuyen el promedio y la extensión de la absorción de la temozolomida.

La concentración del pico plasmático y el AUC disminuyen de 32% y 9% respectivamente y el T_{max} aumentó de 2 veces (de 1,1 a 2,25 horas) cuando la medicación es administrada después de un desayuno con alto contenido en grasas.

Metabolismo y Eliminación:

Temozolomida se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico en especies activas, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamida (MTIC) y en el metabolito ácido temozolomida. MTIC se hidroliza aún en 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC). Las enzimas del citocromo P450 sólo juegan un papel menor en el metabolismo de temozolomida y MTIC. Con relación a AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es 2,4% y 23%, respectivamente. Aproximadamente 38% de dosis radiactiva total de temozolomida administrada se recuperó después de 7 días; 37,7% en orina y 0,8% en heces. La mayoría de la recuperación de radioactividad en orina es en forma de temozolomida sin cambios (5,6%), AIC (12%), metabolito de ácido temozolomida (2,3%) y metabolito(s) polar sin identificación (17%). El clearance global de temozolomida es aproximadamente 5,5 L/h/m².

Poblaciones especiales:

No hay influencia de la edad entre 19 a 78 años sobre la farmacocinética del producto.

Se debe tener precaución cuando temozolomida se administra a pacientes con deterioro renal severo. No se ha estudiado temozolomida en pacientes sometidos a diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática:

La farmacocinética de temozolomida en pacientes con deterioro hepático leve a moderado (Child's-Pugh, Clase I - II) fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal. Se debe tener precaución cuando se administre temozolomida a pacientes con deterioro hepático severo.

Pacientes pediátricos:

No hay experiencias clínicas del uso de temozolomida en niños por debajo de los 3 años de edad.

Género:

Los análisis farmacocinéticos de la población indican que las mujeres tienen un clearance aproximadamente 5% menor (ajustado por área de superficie corporal) para temozolomida que los varones. Las mujeres tienen mayor incidencia de neutropenia y trombocitopenia Grado 4 en el primer ciclo de terapia que los varones.

Raza:

No se ha estudiado el efecto de la raza sobre la farmacocinética de temozolomida.

Uso de Tabaco:

Los análisis farmacocinéticos de la población indican que el clearance luego de la administración oral de temozolomida es similar en fumadores y en no-fumadores.

Clearance de creatinina:

Los análisis farmacocinéticos de la población indican que el clearance de creatinina superior al rango 36-130 mL/min/m² no tiene efecto sobre el clearance de temozolomida después de la administración oral. No se ha estudiado la farmacocinética de temozolomida en pacientes con función renal seriamente deteriorada (ClCr < 36 mL/min/m²).

INDICACIONES

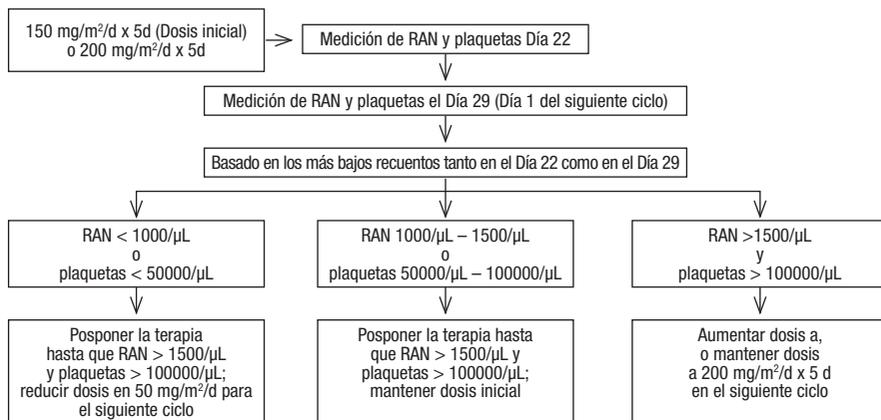
Las cápsulas de temozolomida se indican para el tratamiento de pacientes adultos con astrocitoma anaplásico refractario, es decir en pacientes con una primera recaída que han experimentado progresión de la enfermedad con un régimen de dosis que contiene nitrosourea y procarbazona.

Esta indicación se basa en la tasa de respuesta en la población indicada. No se encuentran disponibles resultados de estudios controlados randomizados en el astrocitoma anaplásico recurrente que demuestre el beneficio clínico que resulta del tratamiento, tales como mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad, demora de la progresión de la enfermedad, o mejora de la sobrevida.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis de temozolomida debe ajustarse de acuerdo al nadir y recuento de neutrófilos y de plaquetas en el ciclo previo y a los

Tabla 1. Tabla de Modificaciones de la Dosis



recuentos de neutrófilos y plaquetas al momento de iniciar el siguiente ciclo. (Ver Tabla 1). La dosis es de 150 mg/m² por vía oral una vez al día durante 5 días por cada ciclo de tratamiento de 28 días. Si tanto el nadir y el día de la dosis (Día 29, Día 1 del siguiente ciclo), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) son $\geq 1,5 \times 10^9/L$ (1500/ μ L), y ambos, el nadir y el Día 29, Día 1 del siguiente ciclo, el recuento de plaquetas es $\geq 100 \times 10^3/L$ (100.000/ μ L), la dosis se puede aumentar a 200 mg/m²/día durante 5 días consecutivos por cada ciclo de tratamiento de 28 días. Durante el tratamiento, se debe obtener un recuento sanguíneo completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de ese día, y semanalmente hasta que el RAN se encuentre por encima de $1,5 \times 10^9/L$ (1500/ μ L) y el recuento de plaquetas exceda los $100 \times 10^3/L$ (100.000/ μ L). El

Tabla 2. Cálculo de la dosis diaria en base al área de superficie corporal (ASC) por 5 días consecutivos por ciclo de tratamiento de 28 días para el ciclo de quimioterapia inicial (150 mg/m²) y para los subsiguientes ciclos de quimioterapia (200 mg/m²) para pacientes en los que el nadir y el día de dosis (Día 29, Día 1 del siguiente Ciclo) recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $> 1,5 \times 10^9/L$ (1500/ μ L) y cuyo nadir y Día 29, Día 1 del siguiente ciclo el recuento de plaquetas es $> 100 \times 10^3/L$ (100000/ μ L).

Total área de superficie corporal (ASC) (m ²)	150 mg/m ² (mg diarios)	200 mg/m ² (mg diarios)
0.5	75	100
0.6	90	120
0.7	105	140
0.8	120	160
0.9	135	180
1.0	150	200
1.1	165	220
1.2	180	240
1.3	195	260
1.4	210	280
1.5	225	300
1.6	240	320
1.7	255	340
1.8	270	360
1.9	285	380
2.0	300	400
2.1	315	420
2.2	330	440
2.3	345	460
2.4	360	480
2.5	375	500

siguiente ciclo con temozolomida no debe comenzarse hasta que el recuento de plaquetas y el RAN sobrepasen estos niveles. Si el RAN cae por debajo de $\leq 1,0 \times 10^9/L$ (1000/ μ L) o el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^3/L$ (50000/ μ L) durante cualquier ciclo, el siguiente ciclo debe reducirse en 50 mg/m², pero no por debajo de los 100 mg/m², la dosis más baja recomendada.

La terapia con temozolomida puede continuarse hasta la progresión de la enfermedad. En el estudio clínico, el tratamiento podría continuarse durante un máximo de 2 años, pero se desconoce el tiempo de duración óptimo de la terapia. Para el cálculo de la dosis de temozolomida basado en el área de superficie corporal (ASC), ver Tabla 2. Para la sugerencia de combinaciones de la cápsula basadas en la dosis diaria, ver Tabla 3.

En el estudio clínico, temozolomida se administró en condiciones de ayuno y sin ayuno; sin embargo, dado que la absorción se ve afectada por la comida se recomienda la consistencia de la administración con respecto a la comida. No existen restricciones en la dieta con temozolomida. Para reducir las náuseas y vómitos, temozolomida se debe tomar con el estómago vacío. Se recomienda su administración antes de acostarse. Se puede administrar terapia antiemética antes y/o después de la administración de temozolomida.

Las cápsulas de temozolomida no deben ser abiertas o masticadas. Deben ser tragadas enteras con un vaso de agua.

Manipulación y Desecho: Temozolomida causa la rápida aparición de tumores malignos en ratas. Las cápsulas no deben ser abiertas. Si las cápsulas se abren accidentalmente o resultan dañadas, se deben tomar rigurosas precauciones con el contenido de la cápsula para que el mismo no sea inhalado o entre en contacto con la piel o membranas mucosas. Para la manipulación y el desecho adecuado se deben considerar los procedimientos para las drogas anticancerígenas. Con respecto a este tema se han publicado varios manuales de procedimiento. No existe acuerdo general con respecto a que todos los procedimientos recomendados en estos manuales sean necesarios o adecuados.

CONTRAINDICACIONES

Temozolomida está contraindicado en pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad a sus componentes o a la decarboxina (DTIC). Temozolomida está contraindicado para su uso durante el embarazo y en pacientes con mielosupresión severa.

ADVERTENCIAS

El tratamiento con temozolomida puede producir mielosupresión. Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben tener neutrófilos $1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 100 \times 10^3/L$. El paciente se debe controlar a los 21 días después de la primera dosis y semanalmente hasta que los neutrófilos se encuentren por arriba de $1,5 \times 10^9/L$ las plaquetas excedan el $100 \times 10^3/L$. En estudios clínicos si las plaquetas

fueron < 50 x 10⁹/L o los neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L la siguiente dosis se reducirá en 50 mg/m² pero no menos de 100 mg/m².

Los pacientes que no toleran 100 mg/m² no deben recibir temozolomida. La mielosupresión generalmente ocurre tarde en el ciclo de tratamiento. Los nadires medios ocurrieron a los 26 días para las plaquetas (rango 21 a 40 días) y a los 28 días para los neutrófilos (rango 1 a 44 días). Sólo el 14% (22/158) de los pacientes que tuvieron nadir de neutrófilos y 20% (32/158) que tuvieron nadir plaquetario pudo haber demorado el comienzo del siguiente ciclo. Los recuentos de neutrófilos y plaquetas regresaron al nivel normal, en promedio, dentro de los 14 días de recuento de nadir.

Embarazo. Temozolomida puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Cinco días consecutivos de administración oral de 75 mg/m²/día en ratas y 150 mg/m²/día en conejos durante el período de organogénesis (3/8 y 3/4 del máximo recomendado para las dosis humanas, respectivamente) provocó numerosas malformaciones de los órganos externos, tejidos blandos, y esqueleto en ambas especies. Las dosis de 150 mg/m²/día en ratas y conejos también provocan embrioletalidad, tal como lo indicaron el aumento de resorciones. No existen estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma esta droga, la paciente debe ser advertida del peligro potencial para el feto. Las mujeres con potencial de procreación deben estar advertidas de evitar quedar embarazadas durante la terapia con temozolomida.

PRECAUCIONES

Información para los pacientes: Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas y vómitos. Estas son habitualmente autolimitantes o rápidamente controladas con terapia antiemética estándar. Las cápsulas no deben ser abiertas. Si las cápsulas se abren accidentalmente o se dañan, se deben tomar severas medidas de precaución con el contenido de la cápsula para evitar la inhalación o contacto con la piel o membranas mucosas. La medicación debe mantenerse alejada de niños y mascotas.

INTERACCIONES

La administración de ácido valproico disminuye el clearance de temozolomida en aproximadamente 5%. Se desconoce la implicancia clínica de este efecto.

Pacientes con Deterioro Hepático o Renal Severo: Se debe tener precaución cuando temozolomida se administra a pacientes con deterioro hepático o renal severo (ver *Poblaciones Especiales*).

Poblaciones Especiales:

Ancianos: Los estudios clínicos de temozolomida no incluyen suficiente cantidad de sujetos de 65 años o más para determinar si respondieron de diferente manera que los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los sujetos más jóvenes y los de más edad. Se debe tener precaución cuando se trata a pacientes ancianos.

En la población en estudios con astrocitoma anaplásico, los pacientes de 70 años o más tuvieron una mayor incidencia de neutropenia grado 4 y trombocitopenia grado 4 (2/8; 25%, p=0,31 y 2/10; 20%, p=0,09, respectivamente) en el primer ciclo de terapia que los pacientes por debajo de los 70 años de edad.

Test de Laboratorio: Se debe obtener un recuento de sangre completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis). Los recuentos sanguíneos deben realizarse semanalmente hasta la recuperación si el RAN cae debajo de 1,5 x 10⁹/L y si el recuento de plaquetas cae por debajo de 100 x 10⁹/L.

CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD:

No se realizaron estudios estándar sobre carcinogenicidad con temozolomida.

Temozolomida fue mutagénico in vitro en bacterias (Test de Ames) y clastogénico en células de mamífero (ensayos sobre linfocitos de sangre periférica en humanos).

No se han realizado estudios de la función reproductiva con temozolomida.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo Categoría D: (Ver Advertencias)

Madres que amamantan: Se desconoce si la droga se excreta en la leche humana. Dado que muchas drogas se excretan en la leche humana y dado el potencial de reacciones adversas serias en lactantes con temozolomida, las pacientes que reciban este medicamento deben interrumpir la lactancia.

Tabla 3. Cantidad de Cápsulas Diarias por Concentración (mg)

Total Dosis Diaria (mg)	250	100	20	5
200	0	2	0	0
205	0	2	0	1
210	0	2	0	2
215	0	2	0	3
220	0	2	1	0
225	0	2	1	1
230	0	2	1	2
235	0	2	1	3
240	0	2	2	0
245	0	2	2	1
250	1	0	0	0
255	1	0	0	1
260	1	0	0	2
265	1	0	0	3
270	1	0	1	0
275	1	0	1	1
280	1	0	1	2
285	1	0	1	3
290	1	0	2	0
295	1	0	2	1
300	0	3	0	0
305	0	3	0	1
310	0	3	0	2
315	0	3	0	3
320	0	3	1	0
325	0	3	1	1
330	1	0	4	0
335	1	0	4	1
340	0	3	2	0
345	0	3	2	1
350	1	1	0	0
355	1	1	0	1
360	1	1	0	2
365	1	1	0	3
370	1	1	1	0
375	1	1	1	1
380	1	1	1	2
385	1	1	1	3
390	1	1	2	0
395	1	1	2	1
400	0	4	0	0
405	0	4	0	1
410	0	4	0	2
415	0	4	0	3
420	0	4	1	0
425	0	4	1	1
430	1	1	4	0
435	0	4	1	3
440	0	4	2	0
445	0	4	2	1
450	1	2	0	0
455	1	2	0	1
460	1	2	0	2
465	1	2	0	3
470	1	2	1	0
475	1	2	1	1
480	1	2	1	2
485	1	2	1	3
490	1	2	2	0
495	1	2	2	1
500	2	0	0	0

Tabla 4. Reacciones Adversas Informadas en el Estudio de Grupo Cooperativo Pediátrico (≥ 10%)

Reacciones Adversas Sistema Corporal/Clase de órgano	Cantidad (%) de Pacientes tratados con temozolomida	
	Todos los Episodios	Gr 3/4
Sujetos que informaron una Reacción Adversa	107 (88)	69 (57)
-Cuerpo como un todo		
Sistema Nervioso Central y Periférico		
Córtex del SNC cerebral central	22 (18)	13 (11)
Sistema Gastrointestinal		
Náuseas	56 (46)	5 (4)
Vómitos	62 (51)	4 (3)
Plaquetas, Hemorragias y Coagulación		
Trombocitopenia	71 (58)	31 (25)
Trastornos de las células de glóbulos rojos		
Disminución de hemoglobina	62 (51)	7 (6)
Trastornos de RES y células de glóbulos blancos		
Disminución de CGB	71 (58)	21 (17)
Linfopenia	73 (60)	48 (39)
Neutropenia	62 (51)	24 (20)

a. Los diferentes tumores incluyeron los siguientes: meduloblastoma-PNET, glioblastoma, astrocitoma bajo grado, tumor del tallo cerebral,ependimoma, glioma mixto, oligodendroglioma, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, pineoblastoma, sarcoma de la parte alveolar blanda, neurofibrosarcoma, glioma óptico, y osteosarcoma.

Uso Pediátrico: No se ha demostrado la efectividad de temozolomida en niños (ver Tabla 4).

REACCIONES ADVERSAS

En estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento consistieron en náuseas, vómitos, cefaleas y fatiga. Estas reacciones fueron por lo general de grado 1 ó 2 (0-5 episodios de vómito en 24 horas) y fueron de carácter autolimitado o se controlaron rápidamente con tratamiento antiemético estándar. La incidencia de severas náuseas y vómitos fue del 10% y el 6%, respectivamente.

La mielosupresión (trombocitopenia) fue la reacción adversa dosis limitante. Esta se presenta dentro de los pocos primeros ciclos de terapia y no fue acumulativa.

Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y después de la comercialización de temozolomida:

- Infecciones:

Raras: Infecciones oportunistas, incluyendo neumonía por *Pneumocistis Carinii*.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia o linfopenia (grado 3-4). *Poco frecuentes:* Pancitopenia, leucopenia, anemia (grado 3-4).

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuentes: Anorexia. *Frecuentes:* Pérdida de peso.

- Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Cefalea. *Frecuentes:* Somnolencia, mareo, parestesia.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Disnea.

- Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, estreñimiento. *Frecuentes:* Diarrea, dolor abdominal, dispepsia.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Rash, alopecia, prurito. *Muy raros:* Urticaria, exantema, eritrodermia, eritema multiforme.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Fatiga. *Frecuentes:* Fiebre, astenia, dolor, escalofríos, malestar general, alteraciones en el gusto. *Muy raros:* Reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, angioedema.

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

La toxicidad dosis limitante fue hematológica y se informó con las

dosis de 1000 mg/m² y de 1250 mg/m². Hasta 1000 mg/m² se ha tomado como una sola dosis, con el esperado efecto y neutropenia y trombocitopenia como resultado. En caso de sobredosis, es necesario realizar una evaluación hematológica. De ser necesario se deben adoptar medidas de soporte.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”

Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional “A. Posadas”

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría “Sor María Ludovica”

Tel.: (0221) 451-5555”

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Mantener este y Todos los Medicamentos fuera del alcance de los Niños

Este medicamento solo debe utilizarse bajo estricto control y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta.

CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 25° C.

PRESENTACIONES

TEZULINA20-100-250 para todas sus concentraciones en envases con 5 cápsulas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.120

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

Elaborado en: E. de las Carreras N° 2469 esquina Uruguay N° 3688. Béccar, Provincia de Buenos Aires.

Fecha última revisión: 31/07/09

M3060581-1

MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA) Garín, Pdo. de Escobar, Pcia. de Buenos Aires. Tel: 03327-452629
www.microsules.com.ar