

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TEMODAL POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION

PARA INFUSION INTRAVENOSA 2,5 mg / ml-100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TEMODAL 2,5 mg/ml polvo liofilizado para solución para infusión 100 mg

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de temozolomida.

Tras la reconstitución, 1 ml de solución para infusión contiene 2,5 mg de temozolomida.

Excipiente: Cada vial contiene 2,4 mmol de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvo para solución para infusión.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TEMODAL 2,5 mg/ml está indicado para el tratamiento de :

- Pacientes adultos con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como ~~tratamiento de adyuvancia~~ **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.

~~TEMODAL está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastático avanzado.~~

4.2 Posología y forma de administración

TEMODAL 2,5 mg/ml sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Puede administrarse terapia antiemética (ver sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Posología

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado

TEMODAL 2,5 mg/ml se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de 6 ciclos de monoterapia con temozolomida (TEMODAL) (fase de ~~adyuvancia~~ **monoterapia**).

Fase concomitante

Se administra TEMODAL a una dosis de 75 mg/m² al día 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 TEMODAL de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica.

La administración de TEMODAL 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 TEMODAL 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.

Tabla 1. Interrupción o suspensión de la dosificación con TEMODAL durante el tratamiento concomitante de radioterapia y TEMODAL

<u>Toxicidad</u>	<u>Interrupción de TEMODAL^a</u>	<u>Discontinuación de TEMODAL</u>
Recuento absoluto de neutrófilos	≥ 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 alopecia, náuseas, vómitos)	Grado 2 según CTC	Grado 3 o 4 según CTC

a: El tratamiento con TEMODAL 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).

CTC: Common toxicity criteria

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Fase de Adyuvancia monoterapia

Cuatro semanas después de completar la fase concomitante de TEMODAL + RT, se administran 6 ciclos de TEMODAL como monoterapia (fase de adyuvancia). La dosis en el Ciclo 1 (adyuvancia) es de 150 mg/m² una vez al día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. En el 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 ≥ 1,5 x 10⁹/l y el recuento de trombocitos ≥ 100 x 10⁹/l. Si no se aumentó la dosis en el Ciclo 2, **no** debe aumentarse en los ciclos posteriores. Si se aumentó la dosis, ésta permanece en 200 mg/m² x día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, a menos que aparezca toxicidad. Las reducciones y suspensiones de dosis durante la fase de adyuvancia 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 TEMODAL). La dosis se reducirá o se suspenderá la administración de acuerdo a la Tabla 3.

La terapia con TEMODAL puede continuar hasta un máximo de 2 años.

Tabla 2. Niveles de dosis de TEMODAL para el tratamiento en fase de adyuvancia monoterapia

Nivel de Dosis	Dosis (mg/m ² /día)	Comentarios
-1	100	Reducción por toxicidad previa.
0	150	Dosis durante Ciclo 1.
1	200	Dosis durante Ciclos 2 a 6 en ausencia de toxicidad.

Tabla 3. Reducción o suspensión de la dosis de TEMODAL durante el tratamiento de adyuvancia monoterapia

Toxicidad	Reducción de la Dosis de TEMODAL en 1 Nivel de Dosificación ^a	Suspensión de TEMODAL
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 alopecia, náuseas y vómitos)	Toxicidad grado 3 según CTC	Toxicidad grado 4 ^b según CTC

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

b: Debe suspenderse el tratamiento con TEMODAL si se requiere una dosificación < 100 mg/m² o si la misma toxicidad no hematológica grado 3 (con excepción de alopecia, náuseas y vómitos) reaparece posteriormente a una reducción de la dosis.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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, TEMODAL se administra a la dosis de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días seguido por 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, a incrementar 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

Pacientes pediátricos

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse TEMODAL en glioma maligno recurrente o progresivo. No hay experiencia clínica sobre el uso de TEMODAL en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores es muy limitada (ver secciones 4.4 y 5.1).

Pacientes con disfunción hepática o renal

La farmacocinética de TEMODAL 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 TEMODAL a pacientes con disfunción hepática grave (Clase III de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de TEMODAL, 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 TEMODAL a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de TEMODAL 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 2,5 mg/ml polvo para solución para infusión debe administrarse **sólo mediante infusión intravenosa. No debe** proporcionarse mediante otras vías de administración, tales como por vía intratecal, intramuscular, o subcutánea.

La dosis apropiada de TEMODAL debe infundirse por vía intravenosa usando una bomba durante un período de 90 minutos.

Así como con otros agentes antineoplásicos similares, se recomienda precaución para evitar la extravasación. Se informó de reacciones adversas en el lugar de la inyección, la mayor parte fueron leves y de corta duración en pacientes que recibieron TEMODAL 2,5 mg/ml polvo para solución para infusión. Los estudios preclínicos no mostraron daño tisular permanente (ver secciones 4.8 y 5.3).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

TEMODAL está también disponible como formulación en cápsula dura (uso oral). TEMODAL 2,5 mg/ml polvo para solución para infusión, administrado como infusión intravenosa durante 90 minutos, es bioequivalente a la formulación en cápsula dura (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los componentes de la formulación.
TEMODAL está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a dacarbazina (DTIC).
TEMODAL está contraindicado en mujeres embarazadas o en período de lactancia (ver sección 4.6)
En Mielosupresión severa (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Neumonía por *Pneumocystis carinii*

Los pacientes que recibieron concomitantemente TEMODAL y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días, presentaron un especial riesgo al desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente TEMODAL y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con 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 TEMODAL durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban TEMODAL, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP independiente del régimen.

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 TEMODAL, para lo cual se proporcionan las siguientes directrices:

- Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial del tratamiento concomitante con TEMODAL.
- Se recomienda profilaxis antiemética durante la fase de ~~adyuvancia~~ **monoterapia**.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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

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) de 50 mg/m².

Los niveles de dosis son de 100 mg/m², 150 mg/m² y 200 mg/m².

La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m².

Uso pediátrico

No hay experiencia clínica sobre el empleo de TEMODAL en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada (ver secciones 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 TEMODAL a pacientes de edad avanzada.

Pacientes varones

Debe advertirse a los hombres que serán tratados con TEMODAL que eviten dejar embarazada a su pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento y que busquen asesoría sobre crioconservación del espermatozoides antes del tratamiento (ver sección 4.6).

Sodio

Este medicamento contiene 2,4 mmol de sodio por vial. Esto debe tenerse en cuenta para los pacientes en dieta baja en sodio.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

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 H₂ o fenobarbital no modificó la eliminación de TEMODAL. Se asoció la coadministración de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de TEMODAL.

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

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

4.6 Embarazo y lactancia - Fertilidad

Embarazo

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

TEMODAL 2,5 mg/ml 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. Se aconsejará a las mujeres en edad fértil de utilizar anticoncepción eficaz para evitar el embarazo mientras se encuentren en tratamiento con TEMODAL.

Lactancia

Se desconoce si TEMODAL se elimina en la leche humana; por tanto, se debe suspender el período de lactancia durante el tratamiento con TEMODAL.

Fertilidad masculina

TEMODAL 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 y que busquen asesoría sobre crioconservación del espermatozoides antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con TEMODAL.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede alterarse en pacientes tratados con TEMODAL debido a la fatiga y somnolencia.

4.8 Reacciones adversas

Experiencia de ensayos clínicos con cápsulas

En pacientes tratados con TEMODAL, ya sea en combinación con RT o como monoterapia tras RT para glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado, o como ~~adyuvancia~~ **monoterapia** en pacientes con glioma recurrente o progresivo, las reacciones adversas muy frecuentes notificadas son similares: náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea y fatiga. Se notificaron de manera muy frecuente convulsiones en pacientes con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado que recibieron monoterapia, y se notificó sarpullido muy frecuente en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico que recibieron TEMODAL en combinación con RT y también en ~~adyuvancia~~ **monoterapia**, y se notificó frecuencia en glioma recurrente.

La mayoría de las alteraciones de parámetros hematológicos se notificaron, según lo esperado, como frecuentes o muy frecuentes en ambas indicaciones (Tablas 4 y 5); después de cada tabla se recogen las frecuencias relativas a los parámetros de laboratorio de grados 3 y 4.

En las tablas, los efectos adversos se clasifican según la Clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado

La Tabla 4 incluye reacciones adversas derivadas del tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico durante las fases de tratamiento concomitante y en ~~adyuvancia~~ **monoterapia**.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Tabla 4. Acontecimientos derivados del tratamiento durante las fases de tratamiento concomitante y en adyuvancia monoterapia en pacientes con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado

TEMODAL y radioterapia: Eventos tratamiento-emergente que aparecen durante el tratamiento con TEMODAL tanto en la fase concomitante como en la fase de <u>adyuvancia monoterapia</u> Muy común (> 1/10); Común (> 1/100, < 1/10), poco común (>1/1.000, <1/100) CIOMS III		
Clasificación por Sistemas	TEMODAL + Tratamiento concomitante con radioterapia n = 288*	Tratamiento adyuvante con TEMODAL n = 224
Infecciones e infestaciones		
Común:	Candidiasis oral, herpes simple, infección, faringitis, infección de una herida.	Candidiasis oral, infección.
Poco común :		Herpes simple, herpes zoster, síntomas tipo influenza.
Alteraciones de la sangre y sistema linfático		
Común:	Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia.	Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia.
Poco común:	Anemia, neutropenia febril	Linfopenia, petequia.
Alteraciones Endocrinas		
Poco común	Cushingoide	Cushingoide
Alteraciones del Metabolismo y Nutrición		
Muy común:	Anorexia	Anorexia
Común:	Hiperglicemia, pérdida de peso.	Pérdida de peso.
Poco común:	Hipocalcemia, aumento de las fosfatasas alcalinas, aumento de peso.	Hiperglicemia, aumento de peso.
Alteraciones Psiquiátricas		
Común:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio.	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio.
Poco común:	Agitación, apatía, alteraciones del comportamiento, depresión, alucinaciones.	Alucinaciones, amnesia.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

<p>Alteraciones del Sistema Nervioso</p> <p>Muy común:</p> <p>Común:</p> <p>Poco común:</p>	<p>Cefalea</p> <p>Mareos, afasia, alteración del equilibrio, alteración de la concentración, confusión, disminución de la conciencia, convulsiones, alteraciones de la memoria, neuropatías, parestesia, somnolencia, alteraciones del lenguaje, temblor.</p> <p>Ataxia, alteración cognitivas, disfasia, alteraciones extrapiramidales, alteraciones de la marcha, hemiparesia, hiperestesia, hipoestesia, alteraciones neurológicas, neuropatía periférica, estatus epiléptico.</p>	<p>Cefalea, convulsiones</p> <p>Mareos, afasia, alteración del equilibrio, alteración de la concentración, confusión, disfasia, hemiparesia, alteraciones de la memoria, alteraciones neurológicas, neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, alteraciones del lenguaje, temblor.</p> <p>Ataxia, alteraciones de la coordinación, alteraciones de la marcha, hemiplejia, hiperestesia, alteraciones sensoriales.</p>
<p>Alteraciones del ojo (visión)</p> <p>Común:</p> <p>Poco común:</p>	<p>Visión borrosa</p> <p>Dolor ocular, hemianopsia hemianopsia, alteraciones de la visión, disminución del campo visual, alteraciones visuales.</p>	<p>Visión borrosa, diplopía, alteraciones del campo visual.</p> <p>Dolor ocular, sequedad de los ojos, disminución de la agudeza visual.</p>
<p>Alteración del oído y laberínticas</p> <p>Común:</p> <p>Poco común:</p>	<p>Alteraciones de la audición.</p> <p>Otalgia, hiperacusia, tinitus, otitis media.</p>	<p>Alteraciones de la audición, tinitus.</p> <p>Sordera, otalgia, vértigo.</p>
<p>Alteraciones Cardíacas</p> <p>Poco común:</p>	<p>Palpitaciones</p>	
<p>Alteraciones Vasculares</p> <p>Común:</p> <p>Poco común:</p>	<p>Edema, edema de piernas, hemorragia.</p> <p>Hipertensión, hemorragia cerebral.</p>	<p>Edema de piernas, hemorragia, trombosis del sistema venoso profundo.</p> <p>Edema, edema periférico, embolismo pulmonar.</p>

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Alteraciones Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas Común: Poco común:	Tos, disnea. Neumonía, infecciones respiratorias altas, congestión nasal.	Tos, disnea. Neumonía, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis.
Alteraciones Gastrointestinales Muy común: Común: Poco común:	Constipación, náuseas, vómitos. Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, disfagia, estomatitis.	Constipación, náuseas, vómitos. Diarrea, dispepsia, disfagia, sequedad de la boca, estomatitis. Distensión abdominal, incontinencia fecal, alteraciones gastrointestinales, gastroenteritis, hemorroides.
Alteraciones de la Piel y del Tejido Subcutáneo Muy común: Común: Poco común:	Alopecia, rash. Dermatitis, sequedad de la piel, eritema, prurito. Reacción de fotosensibilidad, pigmentación anormal, exfoliación de la piel.	Alopecia, rash. Sequedad de la piel, prurito. Eritema, pigmentación anormal, sudoración aumentada.
Alteraciones Músculo Esqueléticas y de los Tejidos Conectivos Común: Poco común:	Artralgia, debilidad muscular. Dolor dorsal, dolor músculo esquelético, mialgia, miopatía.	Artralgia, dolores músculo esqueléticos, mialgia, debilidad muscular. Dolor dorsal, miopatía.
Alteraciones Renales y Urinarias Común: Poco común:	Frecuencia miccional, incontinencia urinaria.	Incontinencia urinaria. Disuria

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Alteraciones de las Mamas y del Tejido Reproductivo Poco común:	Impotencia	Amenorrea, dolor mamario, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis.
Alteraciones generales y en el sitio de administración Muy común: Común: Poco común:	Fatiga Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesiones por radiación, edema facial, alteración del sentido del gusto. Astenia, rubor, sofocos, agravamiento de una enfermedad, escalofríos, decoloración de la lengua, parosmia, sed.	Fatiga Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesiones por radiación, alteraciones del sentido del gusto. Astenia, agravamiento de una enfermedad, dolor, escalofríos, trastornos dentales, edema facial, alteración del sentido del gusto.
Alteraciones de Laboratorio Común: Poco común:	Aumento de la transaminasa glutámico pirúvica. Aumento de la gamma glutamil transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la transaminasa glutámico oxalacética.	Aumento de la transaminasa glutámico pirúvica.

*Un paciente que se aleatorizó al brazo de RT únicamente, recibió TEMODAL + RT.

Resultados de laboratorio

Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido TEMODAL. Cuando las alteraciones en las pruebas de laboratorio y las reacciones adversas se sumaron entre las fases de tratamiento concomitante y en adyuvancia, 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 TEMODAL.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Glioma maligno recurrente o progresivo

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente relacionadas con el tratamiento, fueron trastornos gastrointestinales, concretamente náuseas (43 %) y vómitos (36 %). Estas reacciones fueron normalmente de Grado 1 ó 2 (0-5 episodios de vómitos en 24 horas) y se autolimitaron o controlaron rápidamente con tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos intensos fue del 4 %.

La Tabla 5 incluye las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en glioma maligno recurrente o progresivo y después de la comercialización de TEMODAL.

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo y después de la comercialización de Temodal.

Infecciones e infestaciones	
Raras:	Infecciones oportunistas, incluyendo PCP
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Neutropenia o linfopenia (grado 3-4), trombocitopenia (grado 3-4)
Poco frecuentes:	Pancitopenia, anemia (grado 3-4), leucopenia
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:	Vómitos, náuseas, estreñimiento
Frecuentes:	Diarrea, dolor abdominal, dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Sarpullido, prurito, alopecia
Muy raros:	Eritema multiforme, eritrodermia, urticaria, exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, astenia, escalofríos, malestar general, dolor, alteraciones en el gusto
Muy raras:	Reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, agioedema

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 TEMODAL 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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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.

Experiencia de ensayos clínicos con vía intravenosa

TEMODAL 2,5 mg/ml polvo para solución para infusión proporciona una dosis equivalente de TEMODAL y la exposición a TEMODAL y su metabolito activo MTIC como las correspondientes cápsulas duras de TEMODAL (ver sección 5.2). Se registraron reacciones adversas durante los dos estudios con la formulación intravenosa (n=35), que no aparecían en los estudios que utilizaron cápsulas duras, fueron reacciones en el lugar de perfusión: dolor, irritación, prurito, calor, edema y eritema, así como hematoma.

Experiencia postcomercialización

Los agentes antineoplásicos, y en particular los agentes alquilantes, se han asociado con un riesgo potencial de síndrome mielodisplásico (SMD) y con tumores malignos secundarios, incluyendo leucemia. Se han notificado casos muy raros de SMD y tumores malignos secundarios, incluyendo leucemia mieloide, en pacientes con tratamientos que incluían TEMODAL. Se ha notificado muy raramente pancitopenia prolongada, que podría ocasionar anemia aplásica.

Se han notificado muy raramente casos de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Se han notificado muy raramente casos de neumonitis intersticial/neumonitis.

4.9 Sobredosificación

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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Otros agentes alquilantes, código ATC: L01AX03.

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.

Glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado

573 pacientes fueron randomizados para recibir TEMODAL + RT (n=287) o sólo RT (n=286). Los pacientes en el grupo de TEMODAL + RT recibieron TEMODAL 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 es seguido por TEMODAL 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 grupo control sólo recibieron RT. Se necesitó profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) durante la RT y la terapia combinada de RT con TEMODAL.

En la fase de seguimiento se administró TEMODAL como terapia de rescate en 161 pacientes de los 282 (57%) del grupo tratado sólo con RT, y en 62 pacientes de los 277 (22 %) en el grupo de TEMODAL + RT.

El riesgo de muerte (HR) fue de 1,59 (95 % IC para HR=1,33 -1,91) con un rango logarítmico de $p < 0,0001$ a favor del grupo de TEMODAL. La probabilidad estimada de supervivencia es mayor para el grupo de RT + TEMODAL. La supervivencia a los 2 años fue de 26% para el grupo tratado con Temodal + RT versus 10% para el grupo tratado sólo con RT.

La adición de TEMODAL concomitante a la RT, seguida de TEMODAL en monoterapia en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recientemente diagnosticado demostró una mejoría en la supervivencia global (SG) estadísticamente significativa en comparación con la RT sola (Figura 1).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

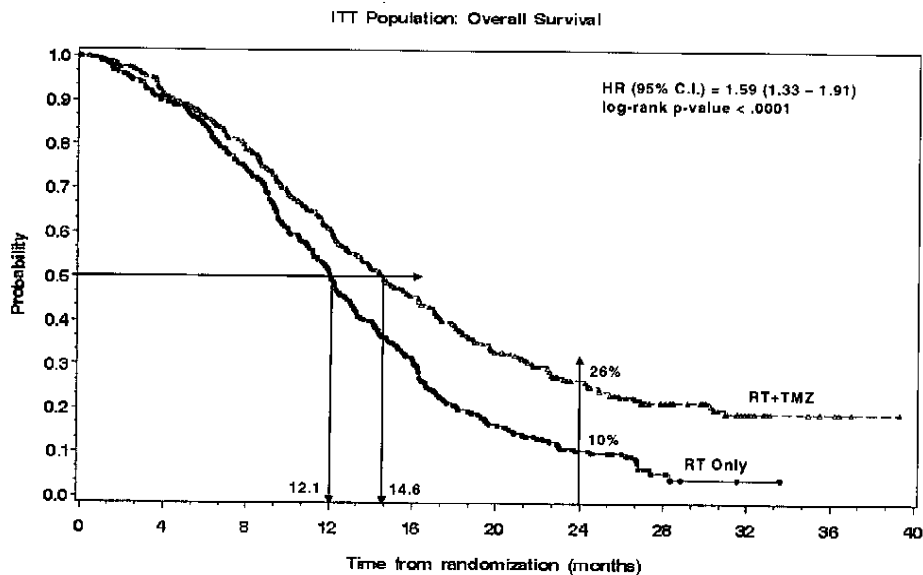


Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (población por intención de tratar)

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 grupos. 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 TEMODAL oral. Uno fue un ensayo no comparativo sobre 138 pacientes (el 29 % recibió quimioterapia previa), y el otro fue un ensayo aleatorio con grupo control activo de TEMODAL frente a procarbazina 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 progresión media de la supervivencia fue de 2,1 meses, y la media 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 aleatorio de grupo control activo, la SLP a los 6 meses fue significativamente mayor para TEMODAL que para la procarbazina (21% frente al 8%, respectivamente $p = 0,008$, test de rango logarítmico, $p = 0,0063$). La media de supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para TEMODAL y procarbazina, respectivamente (rango logarítmico de $p = 0,33$). A los 6 meses la fracción de pacientes que sobrevivieron fue significativamente superior en el grupo de TEMODAL (60 %) en comparación con el grupo de procarbazina (44%) $p = 0,019$. En los pacientes que recibieron quimioterapia previa se observó beneficio en aquellos con un KPS > 80 .

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Los datos obtenidos en el tiempo hasta el empeoramiento del estado neurológico, favorecieron a TEMODAL sobre la procarbazina al igual que los datos obtenidos hasta el empeoramiento del estado funcional (decrece hasta KPS de < 70 o decrece al menos 30 puntos). En estas variables de valoración la media del tiempo hasta progresión osciló entre los 0,7 y 2,1 meses más para TEMODAL que para la procarbazina (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 TEMODAL oral en el tratamiento de pacientes con un astrocitoma anaplásico en su primera recaída, la sobrevida libre de progresión a los 6 meses fue del 46%. La media de la SLP fue de 5,4 meses. La media de la sobrevida 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 estabilidad de la enfermedad en 43 pacientes. La sobrevida libre de episodios a los 6 meses en la población analizada por ITT fue del 44%, con una media de la sobrevida libre de episodios de 4,6 meses, cifra que fue similar a la hallada en la sobrevida 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.

Pacientes pediátricos

Se ha estudiado TEMODAL 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 TEMODAL es similar a la de los adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

TEMODAL se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a 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 TEMODAL, 1,8 h.

En un estudio abierto de bioequivalencia con grupos cruzados de la farmacocinética de TEMODAL oral e intravenoso en pacientes con tumores malignos primarios en el SNC, se encontró que TEMODAL en 2,5 mg/ml polvo para solución para infusión administrados durante 90 minutos era bioequivalente en cuanto a C_{máx} y al AUC para TEMODAL y MTIC, en comparación con TEMODAL cápsulas duras, tras la administración de una dosis de 150 mg/m². Los valores promedio de la C_{máx} para TEMODAL y MTIC fueron de 7,4 µg/ml y 320 ng/ml, respectivamente, tras 90 minutos de infusión intravenosa. Los valores promedio del AUC (0 → ∞) para TEMODAL y MTIC fueron de 25 µg•h/ml y 1.004 ng•h/ml, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Absorción

Tras la administración oral a pacientes adultos, TEMODAL 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 TEMODAL marcado con ^{14}C , la excreción fecal promedio de ^{14}C durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

Distribución

TEMODAL 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 (PET) en seres humanos y los datos preclínicos sugieren que TEMODAL 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 TEMODAL 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 ^{14}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.

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 TEMODAL reveló que el aclaramiento de TEMODAL 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 1000 mg/m^2 por ciclo en niños y en adultos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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.

TEMODAL es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. TEMODAL es más tóxico 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 seis 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 TEMODAL, con la aparición de los primeros tumores dentro de los tres meses del inicio del tratamiento. Este período 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.

La formulación intravenosa produjo irritación local en el lugar de la inyección en conejos y ratas. La irritación fue transitoria y no se asoció con un daño tisular duradero.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Incompatibilidades:

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Excipientes: Manitol, treonina, polisorbato 80, citrato de sodio dihidrato, ácido clorhídrico.

6.2 Solución reconstituida:

Tras la reconstitución se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 14 horas a 25°C, incluyendo el tiempo de infusión.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debería usarse inmediatamente, si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento son responsabilidad del usuario y normalmente deberían no ser superiores a 24 horas entre 2 a 8°C, a no ser que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Adicionalmente, el vial incluye una etiqueta desprendible que permite colgar el vial en posición invertida para una administración directa, si el profesional de la salud así lo requiere.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

6.3 Precauciones especiales de conservación:

Almacenar entre 2°C – 8°C

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.2.

6.4 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe tener cuidado en la manipulación de TEMODAL 2,5 mg/ml polvo para solución para infusión.

Se requiere el uso de guantes y técnica aséptica. Si TEMODAL 2,5 mg/ml entra en contacto con la piel o mucosas, debe lavarse ésta inmediata y cuidadosamente con agua y jabón.

Debe reconstituirse cada vial con 41 ml de agua esterilizada para inyecciones. La solución resultante contiene 2,5 mg/ml de TEMODAL. Estos viales deben rotarse suavemente y no agitarse. Debe examinarse la solución, y cualquier vial que contenga material particulado visible no debe usarse. Debe extraerse un volumen de hasta 40 ml de solución reconstituida, según la dosis total prescrita y transferirse a una bolsa de infusión de PVC de 250 ml vacía. No se han llevado a cabo estudios con bolsas que no fueran de PVC. Debe unirse el conducto de la bomba a la bolsa, purgarse el conducto y a continuación taparse. TEMODAL 2,5 mg/ml debe administrarse mediante infusión intravenosa **sólo** durante un período de 90 minutos.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o infundirse simultáneamente a través de la misma vía intravenosa.

Este medicamento es sólo para uso único. 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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**