

KEMTAX®
TEMOZOLOMIDA 5 mg - 20 mg -100 mg - 140 mg - 180 mg - 250 mg
CAPSULAS DURAS

INDUSTRIA ARGENTINA VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Fórmula cuali-cuantitativa
Cada cápsula dura de Kemtax® contiene:

Principio Activo: Temozolomida

Excipientes: Lactosa anhidra, Almidón glicolato de sodio, Dioxido de silicio coloidal, Ácido tartárico, Ácido esteárico

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente alquilante imidazotetracénico con actividad antitumoral.

INDICACIONES

Temozolomida está indicado en el tratamiento de pacientes con:

-Diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme concomitantemente con radioterapia y posteriormente como terapia adyuvante.

-Glioblastoma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presenten progresión o recurrencia luego de la terapia convencional.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES
Acción Farmacológica

A pH fisiológico, la temozolomida sufre una rápida conversión química en la circulación sistémica, transformándose en el compuesto activo MTIC (monometil triaceno imidazol carboxamida). Se cree que la citotoxicidad del MTIC se debe principalmente a la alquilación de la guanina en posición O⁶, ocurriendo también una alquilación adicional en posición N⁷. Se piensa que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente implican una reparación aberrante del aducto metílico.

Farmacocinética

Los datos preclínicos sugieren que la Temozolomida atraviesa rápidamente la barrera hematoen-cefálica y se encuentra presente en el líquido cefalorraquídeo. Luego de la administración oral a pacientes adultos, Temozolomida se absorbe en forma rápida alcanzando concentraciones pico 20 minutos después de la dosis (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). El incremento de las concentraciones plasmáticas está vinculado a la dosis. La depuración plasmática, el volumen de distribución y la vida media, son independientes de la dosis.

Temozolomida ha demostrado una baja unión a las proteínas plasmáticas (10% a 20%), por lo que no se espera que interactúe con los agentes que se ligan altamente a las mismas. Después de la administración oral de ¹⁴C-Temozolomida, la excreción fecal promedio de ¹⁴C durante los 7 días siguientes a la dosificación alcanzó el 0,8%, lo que indica una absorción completa. Con posterioridad a la administración oral, 5% a 10% de la dosis se recuperó inmodificada en la orina de 24 horas, y el resto se excretó como AIC (4-amino-5-imidazol-carboxamida clorhidrato) o metabolitos polares no identificados. El análisis de la población basado en los datos farmacocinéticos obtenidos con Temozolomida, reveló que la depuración plasmática de la droga fue independiente de la edad, la función renal, la función hepática o el consumo de tabaco.

Los pacientes pediátricos presentaron un área bajo la curva más elevada que los pacientes adultos; no obstante, la dosis máxima tolerada fue de 1000 mg/m² por ciclo, tanto en niños como en adultos.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultos con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme

- Fase concomitante

Temozolomida se administra por vía oral a la dosis de 75 mg/m², una vez por día, durante 42 días, en forma concomitante con radioterapia focal (60 G y administrados en 30 sesiones), seguido de 6 ciclos de temozolomida como terapia adyuvante. No se recomiendan las reducciones de la dosis; no obstante, puede haber interrupciones del medicamento basadas en la tolerancia del paciente. Una vez transcurridos los 42 días del periodo de tratamiento concomitante la dosis de temozolomida puede continuarse hasta los 49 días si se cumplen todas las condiciones siguientes: recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,5 x 10⁹/l, recuento de plaquetas ≥100 x 10⁹/l, toxicidad no hematológica según los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) ≤ Grado 1 (excepto en caso de alopecia, náuseas y vómitos). Durante el tratamiento debe obtenerse un hemograma completo cada semana. La administración de temozolomida debe interrumpirse o discontinuarse durante la fase concomitante de acuerdo con los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica mencionados en la Tabla 1.

Tabla 1.- Interrupción o discontinuación de la administración de Temozolomida (TMZ) durante la fase concomitante de Temozolomida y radioterapia.

<i>Toxicidad</i>	<i>Interrupción de TMZ*</i>	<i>Discontinuación de TMZ</i>
Recuento Absoluto de Neutrófilos	≥ 0,5 y < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Recuento de Plaquetas	≥ 10 y < 100 x 10 ⁹ /l	< 10 x 10 ⁹ /l
CTC de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 ó 4

*El tratamiento con TMZ en la fase concomitante puede continuarse si se cumplen todas las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos ≥1,5 x 10⁹/l, recuento de plaquetas ≥100 x 10⁹/l, toxicidad no hematológica según CTC ≤ grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)

- Fase adyuvante

Cuatro semanas después de haber completado la fase de Temozolomida + Radioterapia, se administra Temozolomida durante un periodo adicional de 6 ciclos como tratamiento adyuvante. La dosis en el Ciclo 1 (adyuvante) es de 150 mg/m² una vez por día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al comenzar el Ciclo 2, se aumenta la dosis a 200 mg/m² si el CTC para la toxicidad no hematológica del Ciclo 1 es Grado < 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos es >1,5 x 10⁹/l y el recuento de plaquetas es >100 x 10⁹/l. Si la dosis no fue incrementada en el Ciclo 2, no debe ser aumentada en los ciclos subsiguientes. La dosificación se mantiene en 200 mg/m² por día durante los primeros 5 días de cada ciclo subsiguiente, excepto si se observa toxicidad. Las reducciones de la dosis durante la fase adyuvante deben aplicarse de acuerdo con las Tablas 2 y 3. Durante el tratamiento debe obtenerse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis de Temozolomida). La dosis de temozolomida debe reducirse o discontinuarse de acuerdo a la Tabla 3.

<i>Nivel de Dosis</i>	<i>Dosis (mg/m²/día)</i>	<i>Observaciones</i>
-1	100	Disminución por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 3.- Reducción de la dosis o discontinuación de Temozolomida durante el tratamiento adyuvante.

<i>Toxicidad</i>	<i>Reducir la dosis de TMZ en un nivel*</i>	<i>Discontinuar TMZ</i>
Recuento absoluto de Neutrófilos	<1,0 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Recuento de plaquetas	<50 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
CTC de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^b

a: Los niveles de dosis de TMZ se indican en la Tabla2.

b: TMZ debe discontinuarse si se requiere una reducción de la dosis a <100mg/m² o si reaparece la misma toxicidad no hematológica Grado 3 (excepto para la alopecia, náuseas, vómitos) después de la disminución de la dosis. TMZ=Temozolomida; CTC=Criterios Comunes de Toxicidad.

Pacientes adultos con glioma progresivo o recurrente

En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, Temozolomida se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m² una vez por día durante 5 días, en ciclos de 28 días. En pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez por día, la que deberá incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m² diarios, siempre que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥1,5 x 10⁹/l, y el recuento de plaquetas sea ≥100 x 10⁹/l, en el día 1 del ciclo siguiente, La modificación de la dosis de Temozolomida debe basarse en la toxicidad, tomando como referencia los valores más bajos del recuento absoluto de neutrófilos o del recuento de plaquetas.

Pacientes pediátricos con glioma progresivo o recurrente

En pacientes de 3 años de edad o mayores, Temozolomida se administra por vía oral, a la dosis de 200 mg/m² una vez por día, durante 5 días seguidos, en ciclos de 28 días. Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia, deben recibir una dosis inicial de 150 mg/m² una vez por día, durante 5 días, la que deberá aumentarse a 200 mg/m², una vez por día, durante cinco días en el ciclo siguiente, en caso de no presentarse toxicidad. El tratamiento se puede continuar hasta que ocurra progresión de la enfermedad, durante un máximo de dos años.

Parámetros de laboratorio para la modificación de la dosis en glioma maligno progresivo o recurrente
Previo a la administración de la dosis, se deberá cumplir con los siguientes parámetros de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos ≥1,5 x 10⁹/l y recuento de plaquetas ≥100x 10⁹/l. Se debe obtener un hemograma completo el día 22 (21 días después de administrada la primera dosis), o dentro de las 48 horas de esa fecha, y semanalmente hasta que el recuento absoluto de neutrófilos esté por encima de 1,5 x 10⁹/l y el recuento de plaquetas exceda de 100 x 10⁹/l, si durante cualquier ciclo el recuento de neutrófilos cae a <1,0 x 10⁹/l, o el recuento de recuentos es <50 x 10⁹/l, al siguiente ciclo se deberá reducir la dosis en un nivel. Los niveles de dosis incluyen 100 mg/m², 150 mg/m² y 200 mg/m². La menor dosis recomendada es 100 mg/m².

Forma de administración

Temozolomida debe administrarse en ayunas, por lo menos una hora antes de la comida. La terapia antiemética puede administrarse antes o después de la administración de Temozolomida. Si después de administrada la dosis se producen vómitos, no debe administrarse una segunda dosis ese mismo día.

CONTRAINDICACIONES

Temozolomida está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes o a la dacarbazida (DTIC).

Temozolomida está contraindicada durante el embarazo. Temozolomida está contraindicada en pacientes con mielosupresión grave.

ADVERTENCIAS

Los pacientes que recibieron tratamiento concomitantemente con temozolomida y radioterapia en un ensayo piloto realizado para el esquema posológico prolongado de 42 días, demostraron presentar un particular riesgo de desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii*. Por lo tanto, está indicada la profilaxis contra *Pneumocystis carinii* en todos los pacientes que reciban en forma concomitante Temozolomida y radioterapia en un régimen de 42 días (con un máximo de 49 días). Cuando la Temozolomida se administra durante un régimen posológico prolongado, la ocurrencia de neumonía por *Pneumocystis carinii* puede ser mayor. No obstante, todos los pacientes tratados con Temozolomida, particularmente aquellos que reciben esteroides, deben ser observados cuidadosamente en lo que se refiere al desarrollo de neumonía por *Pneumocystis carinii*, independientemente del régimen. Terapia antiemética: Las náuseas y los vómitos se asocian muy comúnmente con la administración de Temozolomida; a continuación se proporcionan lineamientos:

Pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme:
- Se recomienda la profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de temozolomida administrado en forma **concomitante**.
- Se recomienda **enérgicamente** la profilaxis antiemética durante la **fase adyuvante**.
Pacientes con glioma maligno recurrente a progresivo:
Los pacientes que presenten vómitos severos (Grado 3 ó 4) en los ciclos previos de tratamiento pueden requerir terapia antiemética.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

La administración de Temozolomida con ranitidina o con las comidas no determinó alteraciones clínicamente significativas en el grado de absorción del fármaco. La administración concomitante de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonista de los receptores H₂ o fenobarbital, no alteró la depuración de Temozolomida. La coadministración de ácido valproico estuvo asociada con una disminución pequeña, pero estadísticamente significati-va, de la depuración de temozolomida.

El empleo de Temozolomida en combinación con otros agentes mielosupresores puede incrementar la probabilidad de que ocurra mielosupresión.

Uso durante el embarazo

No se dispone de estudios en mujeres embarazadas. En los ensayos preclínicos, realizados en ratas y conejos que recibieron 150 mg/m², se demostró teratogenicidad y/o toxicidad fetal. Por lo tanto, Temozolomida no debe administrarse normalmente durante la gestación. Si es necesario considerar el empleo del fármaco durante el embarazo, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto. Se deberá advertir a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo mientras reciban Temozolomida y en los 6 meses posteriores a la interrupción de la droga.

Uso durante la lactancia

No se sabe si Temozolomida se excreta en la leche humana; por lo tanto, él mismo no debe ser utilizado durante la lactancia.

Uso en pacientes de sexo masculino

Los pacientes de sexo masculino tratados con Temozolomida también deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces. La Temozolomida puede presentar efectos genotóxicos. Por lo tanto, se debe advertir a los hombres que reciban Temozolomida que no embarcan a su pareja durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores al mismo, y que antes de iniciar la terapia busquen asesoramiento sobre la crioconservación del esperma, dada la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia del uso de Temozolomida.

Uso en pediatría

Glioblastoma multiforme: no se dispone de experiencia clínica con el empleo de Temozolomida en niños menores de 3 años. La experiencia clínica en niños mayores de 3 años con glioma es limitada.

Uso en pacientes ancianos

Los pacientes de mayor edad (> 70 años), parecen tener un riesgo más alto de presentar neutropenia y trombocitopenia, en comparación con los más jóvenes.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal

La farmacocinética de Temozolomida fue comparable en los pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de Temozolomida a pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase III de Child) o con disfunción renal.

En base a las propiedades farmacocinéticas de la droga, es improbable que se requieran reducciones de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. No obstante, se recomienda precaución cuando se administre Temozolomida a estos pacientes.

REACCIONES ADVERSAS

Pacientes adultos con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme.

La Tabla 4 presenta los eventos adversos emergentes del tratamiento (no se determinó la causalidad de los mismos durante los ensayos clínicos) en pacientes con diagnóstico causalidad de los mismos durante los ensayos clínicos) en pacientes con diagnóstico reciente de glioblasto-ma multiforme, durante las fases de tratamiento concomitante y adyuvante.

<i>Tabla 4.- Temozolomida y radioterapia: Eventos adversos emergentes del tratamiento durante la fase concomitante y adyuvante</i>		
<i>Muy Frecuentes (≥1/10); Frecuentes (>1/100, <1/10); Raros (>1/1000, <1/100)</i>		
	TMZ + radioterapia concomitante n=286*	TMZ en monoterapia n=224
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes:		Infección, candidiasis oral
Raros:	Candidiasis oral, herpes simple, infección, faringitis, infección de las heridas	Herpes simple, Herpes zoster, síntomas de tipo gripal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia	Neutropenia febril, trombocitopenia, anemia, leucopenia
Raros:	Neutropenia febril, anemia	Linfopenia, petequias
Trastornos endócrinos		
Raros:	Síndrome Cushingoide	Síndrome Cushingoide
Trastornos metabólicos y de la nutrición		
Muy frecuentes:	Anorexia	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglicemia, pérdida de peso	Pérdida de peso
Raros:	Hipocalcemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	Hiperglicemia, aumento de peso
Trastornos psiquiátricos		
Frecuentes:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio
Raros:	Agitación, apatía, alteración del comportamiento, depresión, alucinaciones	Alucinaciones, amnesia
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes:	Cefalea	Convulsiones, cefalea
Frecuentes:	Convulsiones, disminución de la conciencia, somnolencia, afasia, alteración del equilibrio, mareos, confusión, pérdida de memoria, disminución de la concentración, disfasia, trastornos neurológicos no especificados, neuropatía periférica, parestesia, trastorno en el habla, temblor, somnolencia	Hemiparesia, afasia, alteración del equilibrio, somnolencia, confusión, mareo, pérdida de memoria, disminución de la concentración, disfasia, trastornos neurológicos no especificados, neuropatía periférica, parestesia, trastorno en el habla, temblor
Raros:	Estado epiléptico, trastomo extrapiramidal, hemiparesia, ataxia, trastorno cognitivo, disfasia, trastorno de la marcha, hiperestesia, hipoestesia, trastornos neurológicos no especificados, neuropatía periférica	Hemiplejía, ataxia, alteración en la coordinación, trastorno de la marcha, hiperestesia, trastorno sensorial
Trastornos oculares		
Frecuentes:	Visión borrosa	Defecto en el campo visual, visión borrosa, diplopía
Raros:	Hemianopsia, disminución de la agudeza visual, trastorno en la visión, defecto en el campo visual, dolor ocular	Disminución de la agudeza visual, dolor ocular, sequedad ocular
Trastornos de la audición y del equilibrio		
Frecuentes:	Trastorno auditivos	Trastorno auditivos, tinnitus
Raros:	Otitis media, tinnitus, hiperacusia, otalgia	Sordera, vértigo, otalgia

Trastornos cardíacos		
Raros:	Palpitaciones	
Trastornos vasculares		
Frecuentes:	Hemorragia, edema, edema de las piernas	Hemorragia, trombosis venosa profunda, edema de las piernas
Raros:	Hemorragia cerebral, hipertensión	Embolismo pulmonar, edema, edema periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuentes:	Disnea, tos	Disnea, tos
Raros:	Neumonía, infección respiratoria superior, congestión nasal	Neumonía, sinusitis, infección respiratoria superior, bronquitis
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes:	Constipación, náuseas, vómitos	Constipación, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, disfagia	Estomatitis, diarrea, dispepsia, disfagia, sequedad de boca
Raros:		
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo		
Muy frecuentes:	Erupción cutánea, alopecia	Erupción cutánea, alopecia
Frecuentes:	Dermatitis, piel seca, eritema, prurito	Piel seca, prurito
Poco frecuentes:	Exfoliación cutánea, reacción, de fotosensibilidad, pigmentación anormal	Eritema, pigmentación anormal, aumento de la sudoración
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo		
Frecuentes:	Debilidad muscular, artalgia	Debilidad muscular, artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, debilidad muscular
Raros:	Miopatía, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia	Miopatía, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes:	Polaquiuria, incontinencia urinaria	Incontinencia urinaria
Raros:		Disuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		
Raros:	Impotencia	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		
Muy frecuentes:	Fatiga	Fatiga
Frecuentes:	Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, edema facial, dolor, alteración del gusto	Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, dolor, alteración del gusto
Raros:	Rubor, oleadas de calor, astenia, agravación del estado general, rigidez, decoloración de la lengua, parosmia, sed	Astenia, agravación del estado general, dolor, rigidez, trastornos dentarios, edema de la cara, alteración del gusto
Alteraciones de laboratorio		
Frecuentes:	Aumento de GPT	Aumento de GPT
Raros:	Aumento de enzimas hepáticas, aumento de Gamma-GT, aumento de GOAT	

*Un paciente que se aleatorizó al brazo de radioterapia únicamente, recibió Temozolomida + radioterapia

Resultados de laboratorio: Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), una reconocida toxicidad limitante de la dosis para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluida Temozolomida. Cuando las anomalidades de laboratorio y los eventos adversos se combinaron a lo largo de las fases de tratamiento concomitante y adyuvante, en el 8% de los pacientes se observaron anomalidades de los neutrófilos Grado 3 o Grado 4, incluyendo eventos neutropéni-cos. En el 14% de los pacientes que recibieron Temozolomida se observaron anomalidades plaquetarias Grado 3 o Grado 4. Incluyendo eventos trombocitopénicos. ***Eventos adversos en pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo***
En los ensayos clínicos, los efectos adversos comunicados más frecuentemente fueron los trastornos gastrointestinales, específicamente náuseas (43%) y vómitos (36%). Estos efectos usualmente fueron Grado 1 ó 2 (intensidad leve a moderada) y tuvieron resolución espontánea o se controlaron fácilmente con el tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos severos fue del 4%. Otros efectos adversos informados frecuentemente incluyeron fatiga (22%), constipación (17%) y cefalea (14%). También se reportaron anorexia (11%), diarrea (8%), erupción cutánea, fiebre, astenia y somnolencia (6% cada uno). Menos comúnmente (2% a 5%), y en orden decreciente de frecuencia, se comunicaron dolor abdominal, dolor, mareos, pérdida de peso, malestar, disnea, alopecia, escalofríos, prurito, dispepsia, alteración del gusto, parestesias y petequias. Resultados de laboratorio: la presencia de trombocitopenia y neutropenia grado 3 ó 4 se observó en el 19% y 17% respectivamente, de los pacientes tratados por glioma. Esto provocó la internación y/o interrupción del tratamiento con temozolomida en el 8% y 4% de los pacientes, respectivamente. La mielosupresión fue predecible (normalmente en los primeros ciclos, alcanzando el nadir entre los días 21 y 28), y la recuperación fue rápida, usualmente en el lapso de 1-2 semanas. No se observaron evidencias de mielosupresión acumulativa. También se han comunicado pancitopenia, leucopenia y anemia. Muy comúnmente se reportó linfopenia. Durante la comercialización de temozolomida raramente se han comunicado casos de

infecciones oportunistas, incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii*. Muy raramente se han observado casos de eritema multiforme y reacciones alérgicas, incluida anafilaxia. Se han informado muy raros casos de síndrome mielodisplásico y enfermedades malignas secundarias, incluyendo leucemia mieloide, en pacientes tratados con regímenes conteniendo Temozolomida. Muy raramente se ha comunicado pancitopenia prolongada, la que puede resultar en anemia aplásica.

SOBREDOSIFICACION

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1000 y 1250 mg/m² (dosis total por ciclo durante 5 días). La toxicidad limitante de la dosis fue hematológica y se comunicó con cualquier nivel dosis, pero se espera que sea más grave con las dosis más altas. Un paciente recibió una sobredosis de 2000 mg por día durante 5 días y los efectos adversos comunicados fueron pancitopenia, preixia, fallo multiorgánico y muerte. Existen comunicaciones de pacientes que han recibido más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días); los efectos adversos comunicados incluyeron supresión de la médula ósea, can o sin infección, en algunos casos severa y prolongada, que culminó con la muerte. En caso de sobredosis, es necesario efectuar una evaluación hematológica. Instituir medidas generales de sostén de acuerdo a los requerimientos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACION

Envases conteniendo 5 y 21 cápsulas duras.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C dentro de su envase original

<p>MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO</p>

Prospecto: información para el Paciente

KEMTAX®
TEMOZOLOMIDA 5, 20, 100, 140, 180 y 250 mg
Cápsulas duras

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo,
-Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero,
-Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles,
-Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1.Qué es KEMTAX® y para qué se utiliza
2.Qué necesita saber antes de empezar a tomar KEMTAX®
3.Cómo tomar KEMTAX®
4.Posibles efectos adversos
5.Conservación de KEMTAX®
6.Contenido del envase e información adicional

1.Qué es KEMTAX® y para qué se utiliza

KEMTAX® contiene un medicamento llamado Temozolomida. Este medicamento es un agente antitumoral.
-KEMTAX® está indicado en el tratamiento de formas específicas de tumores cerebrales:
-Diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme concomitantemente con radioterapia y posteriormente como terapia adyuvante.
-Glioblastoma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presenten progresión o recurrencia luego de la terapia convencional.

2.Qué necesita saber antes de empezar a tomar KEMTAX®

No tome KEMTAX®:

-si es alérgico a Temozolomida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
-si ha presentado una reacción alérgica a la dacarbazina (un fármaco anticanceroso, a veces denominado DTIC). Entre los signos de reacción alérgica se incluyen picor, sensación de falta de aire o silbidos, hinchazón del rostro, labios, lengua o garganta.
-si se reducen de forma importante ciertos tipos de células sanguíneas (mielosupresión), así como el recuento de leucocitos y recuento de plaquetas. Estas células sanguíneas son importantes en la lucha contra las infecciones y para una correcta coagulación de la sangre. Su médico le pedirá análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de estas células antes de iniciar el tratamiento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar KEMTAX®.
-ya que debe ser vigilado estrechamente para comprobar el posible desarrollo de una forma grave de infección respiratoria llamada neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Si usted es un paciente recientemente diagnosticado (glioblastoma multiforme) puede estar recibiendo KEMTAX® en el régimen de 42 días, en combinación con radioterapia. En este caso, su médico también le recetará un medicamento que le ayude a evitar este tipo de neumonía (PCP).
-si presenta recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos y plaquetas, o problemas de coagulación de la sangre antes del tratamiento, o los presenta durante el tratamiento. Es posible que su médico le reduzca la dosis del medicamento o que lo interrumpa, o puede también que precise usted otro tratamiento. En algunos casos, podrá ser necesario suspender el tratamiento con KEMTAX®. Será sometido con frecuencia a análisis de sangre para vigilar los efectos secundarios de KEMTAX® sobre sus células sanguíneas.
-ya que puede presentar un riesgo bajo de otras alteraciones en las células sanguíneas, incluyendo leucemia.

-si tiene náuseas (ganas de vomitar) y/o vómitos, que son efectos adversos muy frecuentes con KEMTAX®, su médico puede prescribirle un medicamento para la prevención del vómito (antiemético).

Si vomita frecuentemente antes o durante el tratamiento, pregunte a su médico sobre el mejor momento para tomar KEMTAX® hasta que el vómito esté bajo control. Si vomita después de tomar su dosis, no tome una segunda dosis en el mismo día.

-si presenta fiebre o síntomas de una infección, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

-si es mayor de 70 años de edad, puede aumentar la susceptibilidad a la infección y ser más propenso a las infecciones, moratones y sangrado.

-si tiene problemas de hígado o riñón, se ajustará su dosis de KEMTAX®.

Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños menores de 3 años, ya que su efecto en esta edad no ha sido estudiado. Se dispone de información limitada en pacientes mayores de 3 años que han tomado KEMTAX®.

Toma de KEMTAX® con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento, ya que no debe ser tratada con KEMTAX® durante el embarazo a menos que sea claramente indicado por su médico. Se recomiendan medidas anticonceptivas eficaces tanto en los pacientes varones como en las mujeres que se encuentren en tratamiento con KEMTAX®. Debe suspender la lactancia materna mientras dure el tratamiento con KEMTAX®.

Fertilidad masculina

KEMTAX® puede causar infertilidad permanente. Los pacientes varones deben usar métodos anticonceptivos eficaces y no dejar embarazada a su pareja hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Se recomienda consultar acerca de la conservación del esperma antes del tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

KEMTAX® puede hacerle sentir cansado o con sueño. En este caso, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas, ni monte en bicicleta hasta ver cómo le afecta a usted este medicamento.

KEMTAX® contiene lactosa

KEMTAX® contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar KEMTAX®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Pacientes adultos con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme

-Fase concomitante

Temozolomida se administra por vía oral a la dosis de 75 mg/m², una vez por día, durante 42 días, en forma concomitante con radioterapia focal (60 G y administrados en 30 sesiones), seguido de 6 ciclos de temozolomida como terapia adyuvante. No se recomiendan las reducciones de la dosis; no obstante, puede haber interrupciones del medicamento basadas en la tolerancia del paciente. Una vez transcurridos los 42 días del periodo de tratamiento concomitante la dosis de temozolomida puede continuarse hasta los 49 días si se cumplen todas las condiciones siguientes: recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,5 x 10⁹/l, recuento de plaquetas ≥100 x 10⁹/l, toxicidad no hematológica según los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) ≤ Grado 1 (excepto en caso de alopecia, náuseas y vómitos). Durante el tratamiento debe obtenerse un hemograma completo cada semana. La administración de temozolomida debe interrumpirse o discontinuarse durante la fase concomitante de acuerdo con los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica mencionados en la Tabla 1.

Tabla 1.- Interrupción o discontinuación de la administración de Temozolomida (TMZ) durante la fase concomitante de Temozolomida y radioterapia.

<i>Toxicidad</i>	<i>Interrupción de TMZ®</i>	<i>Discontinuación de TMZ</i>
Recuento Absoluto de Neutrófilos	≥ 0,5 y < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Recuento de Plaquetas	≥ 10 y < 100 x 10 ⁹ /l	< 10 x 10 ⁹ /l
CTC de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 ó 4

a El tratamiento con TMZ en la fase concomitante puede continuarse si se cumplen todas las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos ≥1,5 x 10⁹/l, recuento de plaquetas ≥100 x 10⁹/l, toxicidad no hematológica según CTC ≤ grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)

-Fase adyuvante

Cuatro semanas después de haber completado la fase de Temozolomida + Radioterapia, se administra Temozolomida durante un período adicional de 6 ciclos como tratamiento adyuvante. La dosis en el Ciclo 1 fadyuvante) es de 150 mg/m² una vez por día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al comenzar el Ciclo 2, se aumenta la dosis a 200 mg/m² si el CTC para la toxicidad no hematológica del Ciclo 1 es Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos es ≥1,5 x 10⁹/l y el recuento de plaquetas es ≥100 x 10⁹/l. Si la dosis no fue incrementada en el Ciclo 2, no debe ser aumentada en los ciclos subsiguientes. La dosificación se mantiene en 200 mg/m² por día durante los primeros 5 días de cada ciclo subsiguiente, excepto si se observa toxicidad. Las reducciones de la dosis durante la fase adyuvante deben aplicarse de acuerdo con las Tablas 2 y 3. Durante el tratamiento debe obtenerse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis de Temozolomida). La dosis de temozolomida debe reducirse o discontinuarse de acuerdo a la Tabla 3.

<i>Tabla 2.- Niveles de dosificación de Temozolomida durante el tratamiento adyuvante</i>		
<i>Nivel de Dosis</i>	<i>Dosis (mg/m²/día)</i>	<i>Observaciones</i>
-1	100	Disminución por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 3.- Reducción de la dosis o discontinuación de Temozolomida durante el tratamiento adyuvante.

<i>Toxicidad</i>	<i>Reducir la dosis de TMZ en un nivel^a</i>	<i>Discontinuar TMZ</i>
Recuento absoluto de Neutrófilos	<1,0 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Recuento de plaquetas	<50 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
CTC de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^b

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

b:TMZ debe discontinuarse si se requiere una reducción de la dosis a <100 mg/m² o si reaparece

la misma toxicidad no hematológica Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) después de la disminución de la dosis.

TMZ = Temozolomida; CTC = Criterios Comunes de Toxicidad.

Pacientes adultos con glioma progresivo o recurrente

En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, Temozolomida se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m² una vez por día durante 5 días, en ciclos de 28 días. En pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez por día, la que deberá incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m² diarios, siempre que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥1,5 x 10⁹/l, y el recuento de plaquetas sea ≥100 x 10⁹/l, en el día 1 del ciclo siguiente. La modificación de la dosis de Temozolomida debe basarse en la toxicidad, tomando como referencia los valores más bajos del recuento absoluto de neutrófilos o del recuento de plaquetas.

Pacientes pediátricos con glioma progresivo o recurrente

En pacientes de 3 años de edad o mayores, Temozolomida se administra por vía oral, a la dosis de 200 mg/m² una vez por día, durante 5 días seguido, en ciclos de 28 días. Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia, deben recibir una dosis inicial de 150 mg/m² una vez por día, durante 5 días, la que deberá aumentarse a 200 mg/m², una vez por día, durante cinco días en el ciclo siguiente, en caso de no presentarse toxicidad.

El tratamiento se puede continuar hasta que ocurra progresión de la enfermedad, durante un máximo de dos años.

Parámetros de laboratorio para la modificación de la dosis en glioma maligno progresivo o recurrente

Previo a la administración de la dosis, se deberá cumplir con los siguientes parámetros de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos ≥1,5 x 10⁹/l y recuento de plaquetas ≥100 x 10⁹/l. Se debe obtener un hemograma completo el día 22 (21 días después de administrada la primera dosis), o dentro de las 48 horas de esa fecha, y semanalmente hasta que el recuento absoluto de neutrófilos esté por encima de 1,5 x 10⁹/l y el recuento de plaquetas exceda de 100 x 10⁹/l. Si durante cualquier ciclo el recuento de neutrófilos cae a <1,0 x 10⁹/l, o el recuento de plaquetas es <50 x 10⁹/l, al siguiente ciclo se deberá reducir la dosis en un nivel. Los niveles de dosis incluyen 100 mg/m², 150 mg/m² y 200 mg/m². La menor dosis recomendada es 100 mg/m².

Forma de administración

Temozolomida debe administrarse en ayunas, por lo menos una hora antes de la comida. La terapia antiemética puede administrarse antes o después de la administración de Temozolomida. Si después de administrada la dosis se producen vómitos, no debe administrarse una segunda dosis ese mismo día.

Si toma más KEMTAX® del que debe

Si accidentalmente tomara más KEMTAX® cápsulas del que le dijeron, contacte con su médico o farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Si olvidó tomar KEMTAX®

Tome la dosis que ha olvidado lo antes posible durante el mismo día. Si ha transcurrido un día entero, consulte con su médico. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada, a menos que su médico le indique hacerlo así.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

Efectos adversos

KEMTAX® en combinación con radioterapia en pacientes con glioblastoma de nuevo diagnóstico; Los pacientes que reciben KEMTAX® en combinación con radioterapia pueden experimentar reacciones adversas diferentes de las que experimentan los pacientes que reciben KEMTAX® solo. Se pueden producir los siguientes efectos adversos, y pueden requerir atención médica.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): pérdida de apetito, dolor de cabeza, estreñimiento (dificultad de evacuación de heces), náuseas (ganas de vomitar), vómitos, erupción cutánea, pérdida de pelo, cansancio.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): infecciones orales, infección de heridas, número de células sanguíneas reducido (neutropenia, Trombocitopenia, linfopenia, leucopenia), aumento de azúcar en sangre, pérdida de peso, cambios en el estado mental o en el estado de alerta, ansiedad/depresión, somnolencia, dificultad para hablar, alteración del equilibrio, mareos, confusión, alteraciones de la memoria, dificultad para concentrarse, incapacidad para dormir o permanecer dormido, sensación de hormigueo, moratones, agitación, visión anormal o borrosa, visión doble, pérdida de audición, dificultad para respirar, tos, trombosis en las piernas, retención de líquidos, piernas hinchadas, diarrea, dolor abdominal o de estómago, ardor de estómago, molestias gástricas, dificultad para tragar, sequedad de boca, irritación o enrojecimiento de la piel, sequedad cutánea, picor, debilidad muscular, dolor en las articulaciones, dolores musculares, micción frecuente, dificultad para controlar la orina, reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, hinchazón de la cara, dolor, alteración del gusto, alteración en las pruebas de la función hepática.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): síntomas pseudogripales, manchas rojas debajo de la piel, nivel bajo de potasio en sangre, aumento de peso, cambios de humor, alucinaciones y pérdida de memoria, parálisis parcial, fallo en la coordinación, disminución en la sensibilidad, pérdida parcial de visión, ojos secos o doloridos, sordera, infección de oídos, dolor de oídos, palpitaciones (cuando se puede sentir como late el corazón), trombosis pulmonar, presión sanguínea elevada, neumonía, inflamación de las fosas nasales, bronquitis, resfriado o gripe, distensión estomacal, dificultad para controlar los movimientos del intestino, hemorroides, exfoliación de la piel, aumento de la sensibilidad cutánea a la luz solar, cambio en el color de la piel, aumento de la sudoración, daño muscular, dolor de espalda, dificultad en la micción, sangrado vaginal, impotencia sexual, períodos menstruales abundantes o ausentes,

irritación vaginal, dolor de mamas, sofocos, escalofríos, cambio de color de la lengua, cambio en el sentido del olfato, sed, alteraciones dentales.

Monoterapia con KEMTAX® en glioma cerebral recurrente o progresivo

Las siguientes reacciones adversas pueden presentarse y puede requerirse atención médica.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): reducción del número de células sanguíneas (neutropenia o linfopenia, Trombocitopenia), pérdida de apetito, dolor de cabeza, vómitos, náuseas (ganas de vomitar), estreñimiento (dificultad de evacuación de heces).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): pérdida de peso, cansancio, mareos, sensación de hormigueo, dificultad para respirar, diarrea, dolor abdominal, molestias gástricas, erupción cutánea, picor, pérdida de pelo, fiebre, debilidad, escalofríos, sensación de malestar, dolor, alteración del gusto.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): reducción del número de células sanguíneas (pancitopenia, anemia, leucopenia).

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): tos, infecciones como neumonía.

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): enrojecimiento de la piel, urticaria, erupción cutánea, reacciones alérgicas.

Otros efectos adversos:

Se han observado casos muy raros de erupción grave con hinchazón cutánea, incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies, o enrojecimiento de la piel con dolor y/o ampollas en el cuerpo o en la boca. Si esto ocurre, hágalo saber a su médico inmediatamente.

Se han observado casos muy raros de efectos adversos en el pulmón con KEMTAX®. Los pacientes normalmente presentan dificultad para respirar y tos. Informe a su médico si nota alguno de estos síntomas.

Muy raramente, los pacientes que toman KEMTAX® y medicamentos similares pueden tener un pequeño riesgo de desarrollar cánceres secundarios, incluyendo leucemia.

Ha habido casos de efectos adversos hepáticos, incluyendo elevaciones de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina, problemas con el flujo de la bilis (colestasis) y hepatitis.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de KEMTAX®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el embalaje exterior. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Mantener a temperatura ambiente hasta 30°C

Envases conteniendo 5 y 21 cápsulas

6. Contenido del envase e información adicional
Especialidad Medicinal Autorizada por Ministerio de Salud Certificado N° 57.314
Fecha de última revisión: 08/2012

<p>Elaborado por: Laboratorio Kemex S.A. Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) - C.A.B.A. - Argentina Dirección Técnica: Dra. Natalia C. Alfonso — Farmacéutica</p>
<p>farmacovigilancia@kemexlab.com www.kemexlab.com</p>