

**ZOLOM®
TEMOZOLOMIDA**
Cápsulas de 20, 100 y 250 mg
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa

ZOLOM® 20 mg

Cada cápsula contiene:

Temozolomida	20,00 mg
Manitol SD200	212,20 mg
Almidón Glicolato de Sodio	11,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,20 mg
Ácido Tartárico	2,20 mg
Ácido Estéarico	4,40 mg

ZOLOM® 100 mg

Cada cápsula contiene:

Temozolomida	100,00 mg
Manitol SD200	214,30 mg
Almidón Glicolato de Sodio	15,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,70 mg
Ácido Tartárico	3,00 mg
Ácido Estéarico	6,00 mg

ZOLOM® 250 mg

Cada cápsula contiene:

Temozolomida	250,00 mg
Manitol SD200	204,30 mg
Almidón Glicolato de Sodio	22,50 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,70 mg
Ácido Tartárico	9,00 mg
Ácido Estéarico	13,50 mg

Código ATC: L01AX03

Acción terapéutica: antineoplásico.

Indicaciones terapéuticas:

Las cápsulas de ZOLOM (Temozolomida) se indican: Para el tratamiento, concomitante con radioterapia, de pacientes adultos con glioblastoma multiforme nuevamente diagnosticado, como tratamiento de mantenimiento. Para el tratamiento de pacientes adultos con astrocitoma anaplásico refractario, que han experimentado la progresión de la enfermedad en un régimen de la droga que contenía nitrosourea y procarbazona. Esta indicación se basa en al 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 forma de administración

La dosificación de Temozolomida debe ajustarse de acuerdo al recuento de neutrófilos y de plaquetas del nadir en el ciclo previo y a los recuentos de neutrófilos y plaquetas al momento de iniciar el siguiente ciclo. Para los cálculos de la dosificación de Temozolomida basados en el área superficial del cuerpo (BSA) ver tabla 2. Para cápsulas, las combinaciones sugeridas en dosis diarias figuran en la tabla 3. Pacientes con gloma de alto grado nuevamente diagnosticado: Fase concomitante ZOLOM se administra por vía oral en dosis de 75 mg/m² diarios por 42 días concomitante a la radioterapia focal (60 Gy administrado en 30 fracciones) seguida por mantenimiento con ZOLOM por 6 ciclos. La RT focal incluye la cama del tumor o el sitio de la resección con un margen de 2-3 centímetros. No se recomienda reducciones de la dosis durante la fase concomitante; sin embargo, la interrupción o discontinuación de la dosis pueden producirse basándose en la toxicidad. La dosis de ZOLOM se debe repetir durante un periodo concomitante de 42 a 49 días siempre y cuando se cumplan todas las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos 1,5.10⁹/l, recuento de plaquetas 100.10⁹/l, criterio de toxicidad común (CTC) toxicidad no hematológica Grado I (a excepción de alopecia, náuseas y vómitos). Durante el tratamiento se debe realizar semanalmente un recuento de sangre completo. La administración de Temozolomida se debe interrumpir o discontinuar durante la fase concomitante según los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica que figuran en la tabla 1. Se requiere profilaxis de PCP durante la administración de ZOLOM y de radioterapia y se debe continuar en los pacientes que desarrollan linfocitopenia hasta la recuperación (CTC grado 1).

Tabla 1

Interrupción o discontinuación de la dosis de Temozolomida durante el tratamiento con radioterapia concomitante y Temozolomida		
Toxicidad	TMZ Interrupción	TMZ discontinuación
Recuento absoluto de neutrófilos	≥ 0,5 y < 1,5.10 ⁹ /l	< 0,5.10 ⁹ /l
Recuento de plaquetas	≥ 10 y < 100.10 ⁹ /l	< 10.10 ⁹ /l
CTC toxicidad no hematológica a (excepto alopecia, náuseas y vómitos)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

El tratamiento con Temozolomida concomitante pudo ser continuado cuando todas las siguientes condiciones fueron verificadas: recuento absoluto neutrófilos ≥ 1,5.10⁹/l, recuento de plaquetas ≥ 100.10⁹/l, CTC no hematológica Grado I (excepto para alopecia, náuseas, vómitos). TMZ= temozolomida, CTC= criterio de toxicidad común.

Tabla 2

Cálculos de la dosis diaria por Área superficial corporal (SAC)			
Total SAC (m ²)	Dosis (mg)		
1,0	75	150	200
1,1	82,5	165	220
1,2	90,0	180	240
1,3	97,5	195	260
1,4	105,0	210	280
1,5	112,5	225	300
1,6	120,0	240	320
1,7	127,5	255	340
1,8	135,0	270	360
1,9	142,5	285	380
2,0	150,0	300	400
2,1	157,5	315	420
2,2	165,0	330	440
2,3	172,5	345	460
2,4	180,0	360	480
2,5	187,5	375	500

Tabla 3

Dosis diaria total (mg)	Combinaciones de cápsulas sugeridas basadas en las dosis diarias para adultos			
	Cantidad de cápsulas diarias por concentración (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	1	0	2	2
305	1	0	2	3
310	1	0	3	0
315	1	0	3	1
320	1	0	3	2
325	1	0	3	3
330	1	0	4	0
335	1	0	4	1
340	1	0	4	2
345	1	0	4	3
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	1	1	2	2
405	1	1	2	3
410	1	1	3	0
415	1	1	3	1
420	1	1	3	2
425	1	1	3	3
430	1	1	4	0
435	1	1	4	1
440	1	1	4	2
445	1	1	4	3
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	1	2	2	2

Ciclo 1 de la fase de mantenimiento:

Cuatro semanas después de terminar la fase de ZOLOM + del RT, ZOLOM se administra para los 6 ciclos adicionales del tratamiento de mantenimiento. La dosificación en el ciclo 1 (mantenimiento) es de 150 mg/m² una vez al día durante 5 días, seguido por 23 días sin tratamiento.

Ciclos 2 – 6

Al principio del ciclo 2, la dosis se extiende a 200 mg/m², si la CTC toxicidad no hematológica para el Ciclo 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos) es ≤ 2, el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es ≥ 1,5.10⁹/l, y el recuento de plaquetas es ≥ 100.10⁹/l. La dosis resultante es de 200 mg/m² para los primeros 5 días de cada ciclo subsecuente a menos que se detecte toxicidad. Si la dosis no fue extendida en el ciclo 2, el aumento no debería haber sido en ciclos subsecuentes.

Reducción o discontinuación de la dosis durante mantenimiento:

Las reducciones de la dosis durante la fase de mantenimiento se deben aplicar según tablas 4 y 5. Durante el tratamiento debe realizarse un recuento de sangre completo: el día 22 (21 días después de que la primera dosis de ZOLOM) o dentro de las 48 horas siguientes a ese día, y semanalmente hasta verificar un RNA ≥ 1,5.10⁹/l (1500μL) y un recuento de plaquetas ≥ 100.10⁹/l (100.000/μL). El siguiente ciclo de ZOLOM no debe comenzarse hasta que el RNA y el recuento de plaquetas se ajusten a estos niveles. Las reducciones de la dosis durante el ciclo siguiente se deben basar en los recuentos en sangre más bajos y en la peor toxicidad no hematológica durante el ciclo anterior. Las reducciones o las interrupciones de la dosis durante la fase del mantenimiento se deben aplicar según tablas 4 y 5.

Tabla 4

Nivel de dosis	Dosis diaria (mg/m ²)	Recomendaciones
-1	100	Reducción por toxicidad
0	150	Dosis durante Ciclo 1
1	200	Dosis durante Ciclo 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 5

Interrupción o discontinuación de la dosis de Temozolomida durante el tratamiento con radioterapia concomitante y Temozolomida		
Toxicidad	TMZ Interrupción	TMZ discontinuación
Recuento absoluto de neutrófilos	0,5 y < 1,5.10 ⁹ /l	< 0,5.10 ⁹ /l
Recuento de plaquetas	10 y < 100.10 ⁹ /l	< 10.10 ⁹ /l
CTC toxicidad no hematológica (excepto alopecia, náuseas y vómitos)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

I.Temozolomida deber ser discontinuada si se requiere la reducción a menos de 100 mg/m² o si ocurre igual toxicidad no hematológica de Grado 3 después de la reducción de dosis.

Pacientes con Astrocitoma anaplásico refractario

Para adultos la dosis inicial es de 150 mg/m², por vía oral una vez al día por 5 días consecutivos durante un ciclo del tratamiento de 28 días. Para pacientes adultos, si en el nadir y en el día de dosis (el día 29, el día 1 del ciclo siguiente) el RAN es ≥ 1,5.10⁹/l (1500/μl) y el nadir y el día 29, día 1 del siguiente ciclo el recuento de plaquetas es ≥100.10⁹/l (100.000/μl), la dosis de ZOLOM se puede aumentar a 200 mg/m² diarios por 5 días consecutivos durante un ciclo de tratamiento de 28 días.

Durante el tratamiento, el día 22 (21 días después de que la primera dosis) ó dentro de las 48 horas siguientes a ese día debe realizarse un recuento completo en sangre y semanalmente hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1,5.10⁹/l (1500/μl) y el recuento de plaquetas exceda los 100.10⁹/l (100.000/μL). El siguiente ciclo de ZOLOM no debería comenzar hasta que el RAN y el recuento de plaquetas supere esos niveles.

Si el RAN baja hasta menos de 1,0.10⁹/l (1000/μL) ó el recuento de plaquetas es menor a 50.10⁹/l (50.000/μL) durante cualquier ciclo, el próximo ciclo se debe reducir de a 50 mg/m², pero no por debajo de 100 mg/m², dosis recomendada más baja (ver tabla 6). La terapia con ZOLOM puede continuarse hasta la progresión de la enfermedad, En el ensayo clínico el tratamiento se pudo continuar hasta un máximo de 2 años, aunque la duración óptima de la terapia se desconoce.

Tabla 6

150 mg/m ² /d x 5 d (dosis inicial) ó 200 mg/m ² /d x 5 d	Medida de RAN y plaquetas – Día 22	
Medida de RAN y Plaquetas – Día 29 (día 1 del siguiente ciclo)		
Basados en los más bajos recuentos tanto el día 22 como el día 29		
RAN < 1.000 ⁹ /l ó Plaquetas < 50.000/μl	RAN 1.000-1.500/9 ó Plaquetas 50.000-100.000/μl	RAN > 1.500 ⁹ /l ó Plaquetas > 100.000/μl
Posponer la terapia hasta que RAN >1500/μl	Posponer la terapia hasta que RAN > 1.500/μl y plaquetas > 100.000 ⁹ /μl Mantenerlo.	Aumentar la dosis ó mantenerla a 200mg/m ² /5d en el siguiente ciclo.

En el estudio clínico, Temozolomida se administró en condiciones de ayuno y no ayuno; sin embargo, dado que la absorción se ve afectada por la comida se recomienda comer moderadamente. 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 ZOLOM (Temozolomida) no deben ser abiertas o masticadas, deben tragarse enteras con un vaso de agua.

Farmacología clínica

Temozolomida no es directamente activo sino que experimenta la conversión no enzimática rápida a pH fisiológico del compuesto reactivo MTIC. La citotoxicidad de MTIC es permanente debido a la alquilación del DNA. La alquilación (metilación) ocurre principalmente en las posiciones de O6 y de N7 de la guanina.

Farmacocinética

Temozolomida se absorbe rápida y totalmente después de la administración oral; las concentraciones máximas en el plasma ocurren en la 1era hora. El alimento reduce el índice y el grado de la absorción de Temozolomida. La concentración máxima del plasma y AUC disminuyen por el 32% y el 9%, respectivamente, y el tiempo máximo aumenta al doble (entre 1,1 y 2,25 hs) cuando Temozolomida se administra después de un desayuno con alto contenido en grasas.

Metabolismo y eliminación

La Temozolomida se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico a sus especies activas, 3 (triazen-1-il) imidazol-4-carboxamida metílicos (MTIC) y al metabolito ácido de Temozolomida. MTIC se hidroliza a 5 amino-imidazol-4-carboxamida (AIC) que se conoce como un producto intermedio de la biosíntesis de la purina y del ácido nucleico y methylhidrazina, que se sabe que es la especie alquilante activa. Las enzimas de Citocromo P450 sólo desempeñan un papel de menor importancia en el metabolismo de Temozolomida y de MTIC. Con respecto al AUC de Temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es 2,4% y 23%, respectivamente. Cerca de 38% de la dosis radiactiva administrada de Temozolomida se recupera en 7 días; 37,7% en orina y 0,8% en heces. La mayor parte de la radiactividad recuperada en orina, está como Temozolomide sin cambios (5,6%), AIC (12%), metabolito ácido de Temozolomida (2,3%), y metabolitos polares no identificados (17%). La separación total de Temozolomida es a aproximadamente 5,5 L/hr/m².

Poblaciones especiales

El análisis farmacocinético de la población por edad, indica que la edad (entre 19 a 78 años) no tiene ninguna influencia en la farmacocinética de Temozolomida. En el estudio de la población con astrocitoma anaplásico, los pacientes de 70 años o más, tenían una incidencia más alta de neutropenia de grado 4 y trombocitopenia de grado 4 en el primer ciclo de la terapia que pacientes de menos de 70 años de edad (ver Precauciones).

El análisis farmacocinético de la población por género, indica que las mujeres tienen un clearance de Temozolomida aproximadamente 5% más bajo (ajustado según el área superficial del cuerpo) que el de hombres. Las mujeres tienen incidencias más altas de neutropenia y trombocitopenia de grado 4 en el primer ciclo de la terapia, que los hombres (ver Reacciones Adversas).

No se han estudiado los efectos de la raza en análisis farmacocinéticos de Temozolomida.

El análisis farmacocinético de la población respecto al uso de tabaco, indica que el clearance oral de Temozolomida es similar en fumadores y no fumadores.

El análisis farmacocinético de la población respecto al clearance de creatinina, indica que el clearance de creatinina entre 36-130 ml/min/m² no tiene ningún efecto en el clearance de Temozolomida después de la administración oral. Los efectos farmacocinéticos de Temozolomida no se han estudiado en pacientes con función renal seriamente deteriorada (CLcr < 36 ml/min/m²). Deben tomarse precauciones cuando se administran cápsulas de ZOLOM a pacientes con debilitación renal severa. ZOLOM no se ha estudiado en pacientes que se realizan diálisis.

En un estudio farmacocinético de pacientes con función hepática deteriorada, los efectos farmacocinéticos de Temozolomida en pacientes con debilitación hepática suave a moderada (Niños de clase Pugh I -II) eran similares a los observados en pacientes con función hepática normal Deben tomarse precauciones cuando se administran cápsulas de ZOLOM a pacientes con debilitación hepática severa.

En un estudio de interacciones Droga-Droga en dosis múltiples, la administración de cápsulas de ZOLOM con ranitidina no cambiaron el C_{máximo} ni los valores de AUC para Temozolomida o MTIC.

El análisis de la población indica que la administración del ácido valproico disminuye el clearance de Temozolomida en aproximadamente 5% (ver Precauciones).

El análisis de la población no pudo demostrar ninguna influencia de la coadministración de dexametasona, proclorperazina, carbamazepina, ondansetron, hidrogeno - receptores antagonistas- o fenobarbital en el clearance de Temozolomida administrada oralmente.

Manipulación y desecho

ZOLOM causa rápida aparición de tumores malignos en ratas. Las cápsulas no deben ser abiertas. Si las cápsulas se abren o dañan accidentalmente, deben tomarse 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 manipularlo y desecharlo adecuadamente deben considerarse los procedimientos para drogas anticancerígenas. Con respecto a este tema se han publicado varios manuales de procedimientos aunque no existen acuerdos generales que aseguren que estos procedimientos sean necesarios o adecuados.

Contraindicaciones

Las cápsulas de ZOLOM están contraindicadas en pacientes que tienen hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. ZOLOM también está contraindicado en pacientes hipersensibles a DTIC (Decarbacina), ya que ambas drogas se metabolizan a MTIC.

Advertencias

Los pacientes tratados con ZOLOM pueden experimentar mielosupresión. Antes de la dosificación, los pacientes deben tener un recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,5.10⁹/l y un recuento de plaquetas ≥ 100.10⁹/l. Pasados 21 días de la primera dosis y semanalmente se debe realizar un recuento en sangre hasta que los recuentos de neutrófilos y plaquetas se encuentren sobre esos niveles. Si los valores obtenidos mediante estudios clínicos se encuentran por debajo de esos niveles, la dosis siguiente se reduce de a 50 mg/m² hasta no menos de 100 mg/m².

En ensayos clínicos, pacientes geriátricos y mujeres demostraron tener un riesgo más alto de desarrollar mielosupresión. Se observaron también casos muy raros de síndrome de mielodisplasia y enfermedades malignas secundarias, incluyendo leucemia mieloide.

Para el tratamiento nuevamente diagnosticado del glioblastoma multiforme se requiere profilaxis contra pulmonía del carniini de Pneumocystis para todos los pacientes que reciben ZOLOM concomitante y radioterapia en un régimen de 42 días.

Puede haber una ocurrencia más alta de PCP cuando la Temozolomida se administra durante un régimen de dosificación más largo. Sin embargo, todos los pacientes que reciben esteroides deben ser observados de cerca para el desarrollo de PCP sin importar el régimen.

Embarazo

Temozolomida puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Cinco días consecutivos de administración oral diaria de 75 mg/m² en ratas y 150 mg/m² en conejos, durante el período del organogénesis (3/8 y 3/4 de la máxima dosis humana recomendada, respectivamente) causaron malformaciones numerosas de los órganos externos, de los tejidos finos suaves, y del esqueleto en ambas especies. Las dosis diarias de 150 mg/m² en ratas y conejos también causaron letalidad embrionaria según lo indicado por resorciones crecientes. No hay estudios

adecuados y 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 informada sobre el peligro potencial para el feto. Las mujeres con potencial de maternidad deben ser aconsejadas para evitar embarzarse durante la terapia con cápsulas de ZOLOM.

Precauciones

Información para los pacientes: las náuseas y vómitos están entre los acontecimientos adversos más frecuentemente ocurridos. Estos mismos se limitan o controlan en general fácilmente con terapia antiemética estándar. Las cápsulas no deben abrirse. Si las cápsulas se abren o se dañan accidentalmente, se deben tomar rigurosas precauciones con el contenido de las mismas para evitar la inhalación o el contacto con la piel o las membranas mucosas. La medicación se debe guardar lejos de los niños y de animales domésticos.

Interacción de la droga: la administración del ácido valproico disminuye el clearance oral de Temozolomida en aproximadamente un 5%. La implicación clínica de este efecto se desconoce.

Pacientes con debilitación hepática o renal severa: deben tomarse precauciones cuando se admistrinen cápsulas de ZOLOM a pacientes con debilitación hepática o renal severa (ver Poblaciones especiales).

Pacientes geriátricos: los estudios clínicos de Temozolomida no incluyeron un número suficiente de individuos mayores de 65 años para determinar si responderían en forma diferente respecto a individuos jóvenes. En experiencias reportadas de otros estudios clínicos se identificaron diferencias entre pacientes mayores de 65 años y pacientes jóvenes. Deberían tomarse precauciones cuando se trata a pacientes geriátricos.

En estudios de la población con astrocitoma anaplásico, hubo una más alta incidencia de neutropenia de Grado 4 y trombocitopenia de Grado 4 (2/8; el 25%, p=0,31 y 2/10; el 20%, p=0,09, respectivamente) en pacientes de 70 años o más en el primer ciclo de terapia que en pacientes de menos de 70 años de edad (ver reacciones adversas).

En pacientes con glioblastoma multiforme nuevamente diagnosticado, ocurrió en forma similar en pacientes de menos de 65 años con respecto a pacientes de más 65 años.

Pruebas de laboratorio: Para la fase concomitante del tratamiento con RT, se debe realizar semanalmente un recuento de sangre completo.

Para los ciclos de tratamiento de 28 días, debe realizarse un recuento de sangre completo el día 22 (21 días después de la primera dosis). Se debería realizar un recuento de sangre completo semanalmente hasta recuperar los siguientes valores: recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,5.10⁹/l (1500/μL) y recuento de plaquetas ≥ 100.10⁹/l (100.000/μL).

Carcinogénesis, mutagénesis y debilitación de la fertilidad: Los estudios estándares de carcinogénesis no fueron conducidos con Temozolomida. En las ratas tratadas con 200 mg/m² de Temozolomida (equivalente a la máxima dosis humana diaria recomendada) por 5 días consecutivos cada 28 días por 3 ciclos, se encontraron carcinomas mamarios en machos y hembras. Con 6 ciclos de tratamiento con 25, 50 y 125 mg/m² (alrededor de 1/8-1/2 de la máxima dosis humana diaria recomendada) se observaron carcinomas mamarios con todas las dosis y con la dosis máxima se observaron fibrosarcomas de corazón, ojos, vesículas seminales, glándulas salivales, cavidad abdominal, útero y próstata; carcinoma de vesículas seminales, schwannoma de corazón, nervio óptico, adenomas de piel, pulmón, pituitario y tiroides.

Temozolomida fue mutagénica in vitro en bacterias (análisis de Ames) y clastogénica en células mamarias (ensayo de linfocitos en sangre humana periférica). No se realizaron estudios de funciones reproductivas con Temozolomida. Sin embargo, estudios de toxicología de multiciclo en ratas y perros han demostrado toxicidad testicular (células seminales/esperma inmaduro, atrofia testicular) con dosis de 50 mg/m² en ratas y de 125 mg/m² en perros (1/4 y 5/8, respectivamente, de la máxima dosis humana recomendada por unidad de superficie corporal).

Embarazo Categoría D: ver sección Advertencias.

Lactancia: se desconoce si esta droga se excreta o no en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna y basándose en las serias reacciones adversas potenciales de las cápsulas de ZOLOM (en lactantes, las pacientes que tomen ZOLOM deben discontinuar la lactancia).

Uso pediátrico: No ha sido demostrada la efectividad de ZOLOM en niños. En pacientes pediátricos (de entre 3 y 18 años) las cápsulas de ZOLOM han sido estudiadas en dos estudios abiertos de la fase 2 en dosis diarias de 160-200 mg/m² por 5 días cada 28 días.

Reacciones adversas en adultos

Glioblastoma multiforme nuevamente diagnosticado

Durante la fase concomitante (ZOLOM + radioterapia), los efectos adversos, incluyendo trombocitopenia, náuseas, vómitos, anorexia y estreñimiento fueron más frecuentes en la etapa de ZOLOM + RT. La incidencia de otros eventos adversos fue comparable en la dos etapas. En la experiencia acumulada los eventos adversos más comunes con ZOLOM fueron alopecia, náusea, vómitos, anorexia, dolor de cabeza y estreñimiento.

El 49% de los pacientes tratados con ZOLOM reportaon uno o más efectos severos o peligrosos para la vida, más comúnmente posibles: fatiga (13%), convulsiones (6%), dolor de cabeza (5%) y trombocitopenia (5%). El patrón de acontecimientos durante la fase de mantenimiento fue consistente con el perfil de seguridad de ZOLOM conocido.

La dosificación de ZOLOM es limitada por mielosupresión (trombocitopenia, neutropenia). Cuando se combinaron anomalías de laboratorio y efectos adversos, se observaron en un 8% de pacientes tratados con ZOLOM anomalías Grado 3 y Grado 4 en neutrófilos incluyendo neutropenia; y en un 14% de pacientes tratados con ZOLOM anomalías Grado 3 y Grado 4 en plaquetas incluyendo trombocitopenia.

Astrocitoma anaplásico refractario

En ausencia de un grupo de control, no está claro en muchos casos si los efectos adversos se deben atribuir a Temozolomida o a las condiciones subyacentes de los pacientes, pero náuseas, vómitos, fatiga y efectos hemtológicos parecen estar daramente relacionados con la droga.

Los efectos secundarios que ocurren más frecuentemente son náuseas, vómitos, dolor de cabeza y fatiga, generalmente de grado 1 ó 2 (moderado a severo), que ceden por sí mismos, náuseas y vómitos fueron fácilmente controlados con antieméticos. La incidencia de náuseas y vómitos severos (CTC Grado 3 y 4) fue de 10% y 6%, respectivamente. La mielosupresión (trombocitopenia y neutropenia) fue el acontecimiento adverso limitador de la dosificación y ocurrió usualmente en unos pocos primeros ciclos de terapia y no fue acumulativa.

La mielosupresión ocurrió tarde en el ciclo de tratamiento y se normalizó, en promedio, dentro de 14 días del recuento del nadir. Los nadires medios ocurrieron en 26 días para las plaquetas (entre 21 a 40 días) y 28 días para los neutrófilos (entre 1 a 44 días). Sólo el 14% (22/158) de pacientes tuvo un nadir de neutrófilos y el 20% (32/158) de pacientes tuvo un nadir de plaquetas que pudo haber retrasado el comienzo del ciclo siguiente. Menos del 10% de pacientes requirió hospitalización, transfusión de sangre, o interrupción de la terapia debido a la mielosupresión. En ensayos clínicos realizados con 100 – 111 mujeres y 169 – 174 hombres, se observaron índices más altos en mujeres (de Grado 4, neutropenia -RNA < 500/μL- y trombocitopenia, < 20.000/μL) que en hombres en el primer ciclo de la terapia. En la base de datos de seguridad existen datos hematológicos: entre el 7 y el 9,5% de los pacientes de más de 70 años experimentaron Grado 4 de neutropenia y trombocitopenia en el primer ciclo, respectivamente.

El 7% y 5,5% de los pacientes de 70 años o menos, experimentaron Grado 4 de neutropenia o trombocitopenia en el primer ciclo, respectivamente. También se observó pancitopenia, leucopenia y anemia.

Además, se observaron efectos adversos espontáneos luego de la comercialización de Temozolomida: reacciones alérgicas, incluyendo raros casos de anafilaxia. Los casos raros de eritema multiforme observados se resolvieron después de la interrupción de Temozolomida. También se observaron raros casos de infecciones, incluyendo neumonía por Pneumocystis carinii (PCP).

Sobredosificación: la toxicidad limitante de la dosis fue hematológica y se observó con las dosis de 1000 y 1250 mg/m², tomadas como dosis única, obteniendo como resultado el esperado efecto de neutropenia y trombocitopenia. En caso de sobredosis, es necesario realizar una evaluación hematológica. De ser necesario se deben adoptar medidas de soporte.

ANTE UNA EVENTUAL SOBREDOSIFICACION CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCAÑO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA “RICARDO GUTIERREZ” TEL.: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL POSADAS TEL.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Conservación: en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 25°C y protegido de la humedad.

Presentaciones: ZOLOM cápsulas de 20 mg, 100 mg y 250 mg: envases con 5 y 20 cápsulas.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

Certificado N°: 54,005

Laboratorios Aspen S.A.

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A.

Director técnico: Lorena N. Durante, Farmacéutica.

Elaborado en: - Laprida 43 - Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

- Virgilio 844/56, C.A.B.A.