



Agente citostático alquilante. Es un profármaco que se transforma espontáneamente en el organismo en MTIC, su metabolito activo, que resulta ser el mismo que el de dacarbazina. La activación de estos productos implica un proceso oxidativo con formación de una molécula metildiazonio muy inestable, que rápidamente se escinde en nitrógeno molecular (N<sub>2</sub>) y un ion carbónico CH<sub>3</sub><sup>+</sup> que actúa como elemento alquilante. Este ion carbónico provoca la metilación de algunas bases del ADN (fundamentalmente la guanina). Además, en el proceso oxidativo que conduce a la activación del fármaco pueden formarse otros radicales libres capaces de provocar degradación del ADN e incluso roturas cromosómicas.

## **USO CLÍNICO**

- Gliomas malignos, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar en niños >3 años (**A**).
- Neuroblastoma refractario o en recaída (**E: off-label**).
- Sarcoma de Ewing refractario o en recaída (**E: off-label**).
- Tumores sólidos refractarios o en recaída (no limitado, pero que incluye tumores cerebrales: astrocitomas, gliomas, meduloblastomas, neuroblastomas y sarcomas) (**E: off-label**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de temozolomida (TMZ) en niños <3 años.

### **Glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico:**

Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TMZ se administra por vía oral una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>, 1 vez al día durante los primeros 5 días, seguida de una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m<sup>2</sup>, 1 vez al día, que se incrementará en el segundo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup>, 1 vez al día, durante 5 días, si no apareciera toxicidad hematológica.

### **Neuroblastoma (niños y adolescentes):**

100mg/m<sup>2</sup>/día VO durante 5 cada 21 días (en combinación con irinotecán) hasta 6 ciclos.

En niños ≥6 meses, en combinación con topotecán (régimen TOTEM), 150 mg/m<sup>2</sup>/dosis durante 5 días, cada 28 días, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 12 meses.

Como agente único ha sido utilizado 5 días cada 21-28 días hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 ciclos, sin antecedente de irradiación craneoespinal, 215 mg/m<sup>2</sup>/día, con irradiación craneoespinal previa o recaída tras trasplante médula ósea: 180 mg/m<sup>2</sup>/día.

### **Sarcoma de Ewing:**

Niños >2 años y adolescentes: 100 mg/m<sup>2</sup>/día VO durante 5 días cada 21 días (en combinación con

irinotecán). Administrar 1 hora antes de irinotecán.

**Administración:**

Vía oral:

- TMZ cápsulas duras debe administrarse en estado de ayuno. Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua y no deben abrirse o masticarse. Si el paciente es incapaz de tragar las cápsulas, se puede disolver en zumo de manzana, tomando precauciones para evitar la exposición al agente citotóxico. Administrarlo en ayunas a la hora de acostarse disminuye la incidencia de náuseas y vómitos, si bien el uso de antieméticos está recomendado para su profilaxis.
- Si después de la administración de la dosis se produce vómito, no debe administrarse una segunda dosis ese día.
- No se especifican modificaciones de dosis en insuficiencia renal o hepática. En grados graves, administrar con precaución.

**CONTRAINDICACIONES**

- Reacciones de hipersensibilidad a temozolomida o alguno de sus componentes.
- Hipersensibilización a dacarbazina.
- Mielosupresión grave.

**PRECAUCIONES**

- Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
- Evitar la exposición solar.
- Riesgo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* incrementado en aquellos pacientes que reciban esteroides o regímenes duraderos.
- Se han desarrollado casos de anemia aplásica en pacientes a los que concomitantemente se les administraban tratamientos asociados al desarrollo de anemia aplásica (cotrimoxazol, fenitoína, carbamazepina...).
- Se han descrito casos raros de síndromes mielodisplásicos y enfermedades malignas secundarias.
- Actividad elevada para MGMT (O<sup>6</sup>-metilguanina-ADN-metiltransferasa) en tejidos tumorales ha sido asociado con resistencia a la temozolomida.
- Es teratogénica. Puede producir infertilidad.

**EFFECTOS SECUNDARIOS**

La tolerancia a TMZ en niños es similar a la de los adultos.

- Cardiovasculares: edema periférico, tromboembolismo.
- Sistema nervioso central: dolor de cabeza, mareos, fatiga, ansiedad, confusión, depresión, amnesia, insomnio, convulsiones, hemiparesias, letargia y fiebre.
- Dermatológicos: *rash*, prurito, alopecia y eritema multiforme (raro).
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, mucositis y disfagia.

- Trastornos genitourinarios: infección del tracto urinario y aumento de la frecuencia urinaria.
- Trastornos hematológicos: trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia y neutropenia.
- Trastornos hepáticos: hepatotoxicidad y elevación de las enzimas hepáticas.
- Trastornos del sistema musculoesquelético: mialgia y ataxia.
- Trastornos oculares: diplopía y cambios visuales.
- Otros: tumores secundarios, anafilaxis (raro) e infecciones oportunistas (*Pneumocystis jirovecii*); reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Los estudios de interacciones solo se han realizado en adultos.

- Evitar la administración concomitante con vacuna del bacilo Calmette-Guérin (BCG), natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, dipirona y vacunas vivas.
- Temozolomida puede incrementar los efectos de leflunomida, natalizumab y vacunas vivas.
- Los efectos de temozolomida pueden aumentarse por denosumab, divalproex, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus (tópico), trastuzumab y ácido valproico.
- Temozolomida puede disminuir los efectos de BCG, vacunas inactivadas y vacunas activadas.
- Los efectos de temozolomida pueden disminuir por equinácea.
- Monitorizar en caso de administración de vacuna COVID-19 (ARNm).

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Conservación:** a temperatura ambiente (25 °C).

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> .

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 1/01/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. Junio 2019. Otras reacciones adversas identificadas después de la evaluación de los datos de farmacovigilancia. Disponible en: [www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/junio/docs/boletin-mensual-MUH\\_junio-2019.pdf?x54046](http://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/junio/docs/boletin-mensual-MUH_junio-2019.pdf?x54046)
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 15.<sup>ª</sup> edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2008.
- Bagatell R, London WB, Wagner LM. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: A Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2011;29:208-213.
- British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Royal College of Paediatrics and Child Health and Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. BNF for children 2010-2011. Basingstoke (UK): BMJ Group, Pharmaceutical Press and RCPCH; 2011.
- Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing Sarcoma: The Memorial Sloan-Kettering Experience. Pediatr Blood Cancer. 2009;53:1029-1034.

- Deidra L (ed.). Drug information handbook for oncology. A complete guide to combination chemotherapy regimens. 10.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2012.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: [www.thomsonhc.com/home/dispatch](http://www.thomsonhc.com/home/dispatch)
- Nicholson HS, Krailo M, Ames MM, *et al.* Phase I study of temozolomide in children and adolescents with recurrent solid tumors: A report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol. 1998;16:3037-3043.
- Sánchez de Toledo J. Oncopaidomecum 2010. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2010.
- Temozolomide. Pediatrics Lexi-Drugs Online [base de datos de internet]. Hudson (OH): Lexi-Comp [consultado el 01/01/2021]. Disponible en: <https://online.lexi.com/lco/action/home>
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 27/09/2012]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 17.ª edición. España: Adis; 2012.

**Fecha de actualización:** enero de 2021.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**