



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-366-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 14 de Enero de 2019

**Referencia:** EX-2018-41980228-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-41980228-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TEMODAL / TEMOZOLAMIDA Forma farmacéutica y concentración:  
CAPSULAS, TEMOZOLAMIDA 5 mg – 20 mg – 100 mg – 140 mg – 180 mg – 250 mg;  
POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, TEMOZOLAMIDA 2,5 mg/ml; aprobada por Certificado N° 47.656.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TEMODAL / TEMOZOLAMIDA Forma farmacéutica y

concentración: CAPSULAS, TEMOZOLAMIDA 5 mg – 20 mg – 100 mg – 140 mg – 180 mg – 250 mg; POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, TEMOZOLAMIDA 2,5 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-59816855-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-59817333-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.656, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente.

EX-2018-41980228-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.01.14 10:04:17 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CJIT  
30715117584  
Date: 2019.01.14 10:04:21 -0300

### INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR

TEMODAL®

TEMOZOLOMIDA

Cápsulas, 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg. Vía de administración oral

Polvo para solución para perfusión, 2,5 mg/ml. Vía de administración intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

### FÓRMULA

#### TEMODAL Cápsulas

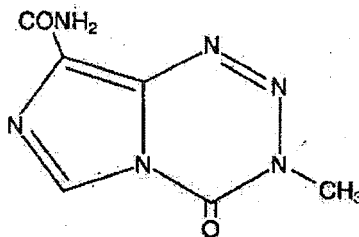
- Cada cápsula de TEMODAL 5 mg contiene: Temozolomida 5,0 mg; Lactosa anhidra 132,8 mg; Glucolato de almidón sódico 7,5 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,2 mg; Ácido tartárico 1,5 mg; Ácido esteárico 3,0 mg.
- Cada cápsula de TEMODAL 20 mg contiene: Temozolomida 20,0 mg; Lactosa anhidra 182,2 mg; Glucolato de almidón sódico 11,0 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,2 mg; Ácido tartárico 2,2 mg; Ácido esteárico 4,4 mg.
- Cada cápsula de TEMODAL 100 mg contiene: Temozolomida 100,0 mg; Lactosa anhidra 175,7 mg; Glucolato de almidón sódico 15,0 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,3 mg; Ácido tartárico 3,0 mg; Ácido esteárico 6,0 mg.
- Cada cápsula de TEMODAL 140 mg contiene: Temozolomida 140,0 mg; Lactosa anhidra 246,0 mg; Glucolato de almidón sódico 21,0 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,4 mg; Ácido tartárico 4,2 mg; Ácido esteárico 8,4 mg.
- Cada cápsula de TEMODAL 180 mg contiene: Temozolomida 180,0 mg; Lactosa anhidra 316,3 mg; Glucolato de almidón sódico 27,0 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,5 mg; Ácido tartárico 5,4 mg; Ácido esteárico 10,8 mg.
- Cada cápsula de TEMODAL 250 mg contiene: Temozolomida 250,0 mg; Lactosa anhidra 154,3 mg; Glucolato de almidón sódico 22,5 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,7 mg; Ácido tartárico 9,0 mg; Ácido esteárico 13,5 mg.

#### TEMODAL I.V.

Cada vial de TEMODAL I.V. 2,5 mg/ml contiene: Temozolomida 100,0 mg polvo liofilizado; Manitol 600,0 mg; Treonina 160,0 mg; Polisorbato 80 120,0 mg; Citrato de sodio dihidratado 235,5 mg; Ácido clorhídrico, concentrado 160,0 mg.

### DESCRIPCIÓN

TEMODAL contiene temozolomida, un derivado de la imidazotetrazina. El nombre químico de la temozolomida es 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-as-tetrazina-8-carboxamida. La fórmula estructural es:



Confidencial

Alejandro Balonas  
IP 2018-59816853-APN DERIVAMMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente alquilante imidazotetracénico con actividad antitumoral.

Código ATC: L01A X03. Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos – Otros Agentes alquilantes.

## INDICACIONES

- TEMODAL está indicado en el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme concomitantemente con la radioterapia y posteriormente como monoterapia adyuvante.
- TEMODAL está indicado en el tratamiento de pacientes pediátricos desde 3 años de edad y pacientes adultos con glioma maligno - tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico - que presenten progresión o recurrencia luego de la terapia convencional.
- TEMODAL está también indicado como tratamiento de primera línea para pacientes con melanoma maligno avanzado metastático.

## 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 O<sup>6</sup>, ocurriendo también una alquilación adicional en posición N<sup>7</sup>. Se piensa que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente implican una reparación aberrante del aducto metílico.

### Eficacia y seguridad clínica

#### Glioblastoma multiforme recién diagnosticado

Un total de 573 pacientes fueron aleatorizados para recibir temozolomida + RT (n = 287) o RT solo (n = 286). Los pacientes en el brazo temozolomida + RT recibieron temozolomida concomitante (75 mg/m<sup>2</sup>) una vez al día, comenzando el primer día de RT hasta el último día de RT, durante 42 días (con un máximo de 49 días). Esto fue seguido por monoterapia temozolomida (150 - 200 mg/m<sup>2</sup>) en los días 1 a 5 de cada ciclo de 28 días durante hasta 6 ciclos, comenzando 4 semanas después del final de la RT. Los pacientes en el brazo de control recibieron solo RT. Se requirió la profilaxis con *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) durante la RT y la terapia combinada de temozolomida. La profilaxis con PCP se administró independientemente del recuento de linfocitos y se continuó durante la RT/temozolomida hasta que la recuperación de los linfocitos fuera menor o igual al grado 1.

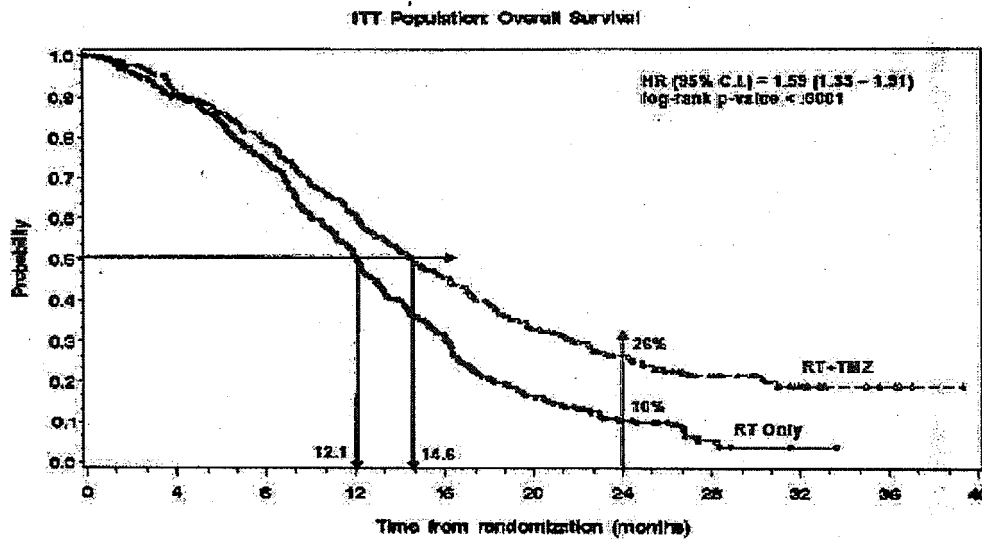
Temozolomida se administró como terapia de rescate en la fase de seguimiento en 161 pacientes de los 282 (57%) en el brazo de RT solo y 62 pacientes de los 277 (22%) en el brazo de temozolomida + RT.

Índice de riesgo (IR) para la supervivencia global fue de 1,59 (IC del 95% para HR = 1,33-1,91) con un log-rank p < 0,0001 a favor del brazo de temozolomida. La probabilidad estimada de sobrevivir 2 años o más (26% frente a 10%) es mayor para el brazo RT + temozolomida. La adición de temozolomida concomitante a RT, seguida de temozolomida en monoterapia en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado, demostró una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global (SG) en comparación con la RT sola (Figura 1).



Alejandro Balonas  
C-2018-09816855-APN-DE/VA/ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.





Los resultados del ensayo no fueron consistentes en el subgrupo de pacientes con un estado funcional deficiente (OMS PS = 2; n = 70), donde la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, no parece haber riesgos inaceptables en este grupo de pacientes.

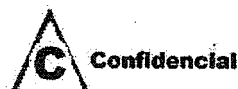
**Glioma maligno recurrente o progresivo**

Los datos sobre la eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (estado funcional de Karnofsky [KPS]  $\geq$  70), progresivo o recurrente después de la cirugía y la RT, se basaron en dos ensayos clínicos con temozolomida oral. Uno fue un ensayo no comparativo en 138 pacientes (29% recibió quimioterapia previa) y el otro fue un ensayo aleatorizado controlado en forma activa de temozolomida versus procarbazina en un total de 225 pacientes (67% recibió tratamiento previo con quimioterapia basada en nitrosourea). En ambos ensayos, el objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP) definida por resonancia magnética (MRI) o empeoramiento neurológico. En el ensayo no comparativo, la SLP a los 6 meses fue del 19%, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2,1 meses y la mediana de supervivencia global de 5,4 meses. La tasa de respuestas objetivas (ORR) basada en escaneos con MRI fue del 8%.

En el ensayo aleatorizado de control activo, la SLP a los 6 meses fue significativamente mayor para temozolomida que para la procarbazina (21% frente a 8%, respectivamente; chi-cuadrado p = 0,008) con una mediana de SLP de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (logrank p = 0,0063). La mediana de supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para temozolomida y procarbazina, respectivamente (logrank p = 0,33). A los 6 meses, la proporción de pacientes supervivientes fue significativamente más alta en el brazo con temozolomida (60%) en comparación con el brazo con procarbazina (44%) (Chi cuadrado p = 0,019). En pacientes con quimioterapia previa, se indicó un beneficio en aquellos con un KPS  $\geq$  80.

Los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado neurológico favorecieron a temozolomida sobre la procarbazina, al igual que los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional (disminución hasta un KPS <70 o una disminución de al menos 30 puntos). La mediana de los tiempos hasta progresión en estos criterios de valoración varió de 0.7 a 2.1 meses más para temozolomida que para procarbazina (logrank p = <0.01 a 0.03).

**Astrocitoma anaplásico recurrente**



Alejandro Balonas  
 IP-2018-59816855-IPN-DE/VA/AMMAT  
 MSD ARGENTINA S.R.L.





En un estudio prospectivo multicéntrico de fase II que evaluó la seguridad y eficacia de temozolomida oral en el tratamiento de pacientes con astrocitoma anaplásico en la primera recaída, la PFS a los 6 meses fue del 46%. La PFS mediana fue de 5,4 meses. La mediana de supervivencia global fue de 14,6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación del revisor central, fue del 35% (13 CR y 43 PR) para la población con intención de tratar (ITT) n = 162. En 43 pacientes se informó enfermedad estable. La supervivencia libre de eventos a 6 meses para la población con ITT fue del 44% con una mediana de supervivencia libre de eventos de 4,6 meses, que fue similar a los resultados para la supervivencia libre de progresión. Para la población de histología elegible, los resultados de eficacia fueron similares. Lograr una respuesta objetiva radiológica o mantener el estado libre de progresión se asoció fuertemente con una calidad de vida mantenida o mejorada.

### Melanoma metastásico

El ensayo pivotal que involucró a 305 pacientes adultos con melanoma metastásico avanzado en la primera presentación de enfermedad metastásica fue un gran ensayo aleatorizado multicéntrico de fase III que comparó la eficacia de TEMODAL (156 pacientes) con el tratamiento estándar, dacarbazina (DTIC, 149 pacientes). Los pacientes estuvieron balanceados en cuanto a sus características demográficas y de la enfermedad entre los dos grupos de tratamiento. Los pacientes podían haber no recibido tratamiento previo para el melanoma metastásico y no haber tenido metástasis cerebrales de melanoma. El objetivo primario era la supervivencia global. La supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta fueron objetivos secundarios.

La mediana de supervivencia global fue mayor para los pacientes tratados con TEMODAL en comparación con los pacientes tratados con DTIC (7,7 frente a 6,4 meses, respectivamente, p = 0,2). La mediana de supervivencia libre de progresión fue estadísticamente significativamente más larga con TEMODAL en comparación con DTIC (1,9 meses frente a 1,5 meses, respectivamente, p = 0,012). La tasa de respuesta global fue del 13,5% para TEMODAL y del 12,1% para DTIC.

### Población pediátrica

Temozolomida oral se ha estudiado en pacientes pediátricos (de 3 a 18 años) con glioma recurrente del tallo cerebral o astrocitoma recurrente de alto grado, en un régimen administrado diariamente durante 5 días cada 28 días. La tolerancia a temozolomida es similar a la de los adultos.

### **FARMACOCINÉTICA**

La temozolomida se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a la especie activa, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazol-4-carboxamida (MTIC). El MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), un intermediario conocido en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es la especie de alquilación activa. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe principalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O<sup>6</sup> y N<sup>7</sup> de la guanina.

En relación con el AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4% y 23%, respectivamente. In vivo, la vida media de MTIC fue similar al de Temozolomida, 1,8 h.

### **Absorción**

Luego de la administración oral a pacientes adultos, TEMODAL se absorbe en forma rápida, alcanzando concentraciones pico 20 minutos después de la dosis (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). Después de la administración oral de <sup>14</sup>C-TEMODAL, la excreción fecal promedio de <sup>14</sup>C durante los 7 días siguientes a la dosificación alcanzó el 0,8%, lo que indica una absorción completa.



**Confidencial**

Alejandro Balonas  
IP-2018-5981685-AFN-DE/ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



### Distribución

TEMODAL ha mostrado 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.

Los datos preclínicos sugieren que la temozolomida atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y se encuentra presente en el líquido cefalorraquídeo. La penetración de barrera hematoencefálica fue confirmada en un paciente; La exposición al LCR basada en el AUC de temozolomida fue aproximadamente de un 30% la del plasma, lo que es coherente con los datos en animales

### Eliminación

La vida media ( $t_{1/2}$ ) en el plasma es de aproximadamente 1.8 horas. La ruta principal de eliminación  $^{14}\text{C}$  es renal. Después de la administración oral, aproximadamente del 5% al 10% de la dosis se recupera inalterada en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como ácido temozolomida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares no identificados.

Las concentraciones plasmáticas aumentan de una manera relacionada con la dosis. El aclaramiento plasmático, 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 temozolomida reveló que el aclaramiento de temozolomida en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético separado, 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<sup>2</sup> por ciclo en niños y en adultos.

### Datos preclínicos de seguridad

Se realizaron estudios de toxicidad de ciclo único (dosificación de 5 días, 23 días sin tratamiento), de 3 y 6 ciclos en ratas y perros. Los objetivos primarios de toxicidad incluyeron: la médula ósea, el sistema linfático, los testículos, el tracto gastrointestinal y, a dosis más altas, que fueron letales para el 60% al 100% de las ratas y perros sometidos a prueba, se produjo la degeneración de la retina. La mayor parte de la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto por los eventos adversos en el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. Sin embargo, debido a que las dosis implicadas en la degeneración retiniana se encontraban en el rango de dosis letales, y no se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, este hallazgo no se consideró de relevancia clínica.

Temozolomida es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. Temozolomida es más tóxico para la rata y el perro que para los humanos, y la dosis clínica se aproxima a la dosis letal mínima en ratas y perros. Las reducciones relacionadas con la dosis en leucocitos y plaquetas parecen ser indicadores sensibles de toxicidad. Se observó una variedad de neoplasmas, incluidos carcinomas mamarios, queratoacantoma de la piel y adenoma de células basales en el estudio de ratas de 6 ciclos, mientras que no se detectaron tumores ni cambios preneoplásicos evidentes en los estudios con perros. Las ratas parecen ser particularmente sensibles a los efectos oncogénicos de Temozolomida, con la aparición de los primeros tumores dentro de los 3 meses posteriores a la iniciación de la dosificación. Este período de latencia es muy corto incluso para un agente alquilante.



Confidencial

Alejandro Balonas  
IP-2018-59816852-APN-DE/17/AMMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.







seguida de 23 días sin tratamiento. Al comenzar el Ciclo 2, se aumenta la dosis a 200 mg/m<sup>2</sup> 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 10<sup>9</sup>/L y el recuento de plaquetas es ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/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/m<sup>2</sup> por día durante los primeros cinco 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 TEMODAL). La dosis de TEMODAL debe reducirse o discontinuarse de acuerdo con la Tabla 3.

**Tabla 2. Niveles de dosificación de TEMODAL durante el tratamiento adyuvante**

Nivel de dosis	Dosis (mg/m <sup>2</sup> /día)	Observaciones
-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 TEMODAL durante el tratamiento adyuvante**

Toxicidad	Reducir la dosis de TEMOZOLOMIDA en un nivel <sup>(a)</sup>	Discontinuar TEMOZOLOMIDA
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L	Ver nota al pie <sup>(b)</sup>
Recuento de plaquetas	< 50 x 10 <sup>9</sup> /L	Ver nota al pie <sup>(b)</sup>
CTC de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas, vómitos)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 <sup>(b)</sup>

- (a) Los niveles de dosis de temozolomida se indican en la Tabla 2.  
 (b) Temozolomida debe discontinuarse si se requiere una reducción de la dosis a < 100 mg/m<sup>2</sup> o si reaparece la misma toxicidad no hematológica Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos) después de la disminución de la dosis.

TEMOZOLOMIDA = TEMODAL; CTC = Criterios Comunes de Toxicidad.

Pacientes adultos y pediátricos a partir de 3 años de edad o mayores con glioma progresivo o recurrente (glioblastoma multiforme recurrente o astrocitoma anaplásico)

Un ciclo de tratamiento comprende 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TEMODAL Cápsulas se administra por vía oral, a la dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>, una vez por día, durante cinco días, seguido de 23 días de interrupción del tratamiento (total 28 días). En pacientes previamente tratados con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m<sup>2</sup>, una vez por día, la que deberá incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> diarios, siempre que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) sea ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L, y el recuento de plaquetas sea ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/L, en el Día 1 del ciclo siguiente. La modificación de la dosis de TEMODAL debe basarse en la toxicidad, tomando como referencia los valores más bajos del recuento absoluto de neutrófilos o del recuento de plaquetas.

**Adultos: Melanoma maligno metastásico**



Alejandro Balonas  
 H-2013-5616352-APN-DERIVAMMAT  
 MSD ARGENTINA S.R.L.





Para pacientes con melanoma maligno metastásico la dosis recomendada es de 200 mg/m<sup>2</sup>, una vez al día, por 5 días cada ciclo de 28 días.

#### **Pacientes pediátricos: glioblastoma multiforme recurrente o astrocitoma anaplásico**

En pacientes de 3 años de edad o mayores, TEMODAL se administra por vía oral, a la dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>, una vez por día, durante cinco días, en ciclos de 28 días. Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia, deben recibir una dosis inicial de 150 mg/m<sup>2</sup>, una vez por día, durante cinco días, la que deberá aumentarse a 200 mg/m<sup>2</sup>, una vez por día, durante 5 días en el ciclo siguiente, en caso de no presentarse toxicidad hematológica.

En pacientes con glioblastoma multiforme recurrente/astrocitoma anaplásico o melanoma metastásico, se puede continuar con TEMODAL hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 2 años.

#### **Poblaciones especiales**

##### *Pacientes pediátricos*

En pacientes de edad igual o superior a tres años, solo debe usarse temozolomida en glioma maligno recurrente o progresivo. No hay experiencia clínica sobre el uso de temozolomida en niños menores de tres años de edad. La experiencia en niños mayores es muy limitada.

##### *Pacientes con disfunción hepática o renal*

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

##### *Pacientes de edad avanzada*

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de temozolomida 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 "Advertencias especiales y precauciones de uso").

#### **Forma de administración**

##### **TEMODAL Cápsulas**

Las cápsulas de TEMODAL deben ser administradas en ayunas. Las cápsulas deben ser tragadas enteras con un vaso de agua y no deben ser abiertas ni masticadas. Si se producen vómitos luego de una administración, se debe administrar una segunda dosis ese día.



Alejandro Balonas  
IP-2018-55816857-APN-DE/17/AMMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



### TEMODAL.I.V.

**TEMODAL.I.V.** debe administrarse sólo mediante perfusión intra-venosa. No debe proporcionarse mediante otras vías de administración, tales como por vía intratecal, intra-muscular, o subcutánea.

La dosis apropiada de temozolomida 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.I.V.** Los estudios preclínicos no mostraron daño tisular permanente.

**TEMODAL.I.V.**, administrado como perfusión intravenosa durante 90 minutos, es bioequivalente a la formulación en cápsula dura.

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

#### **Precauciones especiales para su manipulación**

Debe tenerse cuidado en la manipulación de **TEMODAL.I.V.**

Se requiere el uso de guantes y técnica aséptica. Si **TEMODAL.I.V.** entra en contacto con la piel o mucosas, debe lavarse ésta inmediata y concienzudamente 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 temozolomida. 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 perfusión 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.I.V.** debe administrarse mediante perfusión 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.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes (Ver "Formula")

Hipersensibilidad a la dacarbacina (DTIC).

Mielosupresión severa

**TEMODAL** está contraindicado en mujeres embarazadas, que pretenden quedar embarazadas o en periodo de lactancia

#### **ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO**

##### Infección oportunista y reactivación de infecciones

Se han observado infecciones oportunistas (tales como Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y reactivación de infecciones (tales como HBV, CMV) durante la administración de temozolomida (Ver "Reacciones adversas")



**Confidencial**

Alejandro Balonas  
In-charge, Oncology, Oncology  
2018-5610852-AN-DE/ANMMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



### Meningoencefalitis herpética

En el uso post-comercialización, se han observado casos de meningoencefalitis herpética (incluyendo casos fatales), en pacientes recibiendo temozolomida en combinación con radioterapia, incluyendo casos de administración concomitante de esteroides.

### Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Los pacientes que recibieron tratamiento concomitantemente con TEMODAL 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 jirovecii* (PCP). Por lo tanto, está indicada la profilaxis contra PCP en todos los pacientes que reciban en forma concomitante TEMODAL y radioterapia en un régimen de 42 días (con un máximo de 49 días), independientemente del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de grado  $\leq 1$ .

Cuando la temozolomida se administra durante un régimen posológico prolongado, la ocurrencia de neumonía por PCP 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 PCP, independientemente del régimen. Se han reportado casos de falla respiratoria fatal en pacientes que recibieron temozolomida, en particular en combinación con dexametasona u otros esteroides.

### HBV

Se ha reportado la reactivación de hepatitis por virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos fatal. Se debe consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología positiva contra la hepatitis B (incluidos aquellos con enfermedad activa). Durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados y manejados apropiadamente.

### Hepatotoxicidad

Se ha reportado lesión hepática, incluyendo insuficiencia hepática fatal, en pacientes tratados con temozolomida (ver "Eventos adversos"). Pruebas basales de la función hepática deben realizarse antes del inicio del tratamiento. Si es anormal, los médicos deben evaluar el beneficio / riesgo antes de iniciar la temozolomida, incluyendo la posibilidad de insuficiencia hepática mortal. Para pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas de función hepática deben repetirse en la mitad de ese ciclo. Para todos los pacientes, las pruebas de función hepática deben chequearse después de cada ciclo de tratamiento. Para los pacientes con anomalías significativas de la función hepática, los médicos deben evaluar el beneficio / riesgo de continuar el tratamiento. La toxicidad hepática puede ocurrir varias semanas o más después del último tratamiento con temozolomida.

### Neoplasias malignas

También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide (Ver "Eventos adversos").

### Terapia antiemética

Las náuseas y vómitos se asocian muy frecuentemente con temozolomida.

Se puede administrar terapia antiemética antes o a continuación de temozolomida.

### Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico



Alejandro Bañónas  
R#-2018-5906555-APN-DE/11/AMMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

#### 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

Los pacientes tratados con temozolomida pueden experimentar mielosupresión, incluida pancitopenia prolongada, que puede dar lugar a anemia aplásica, que en algunos casos ha resultado en un desenlace fatal. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados con la anemia aplásica, que incluyen carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprima, complica la evaluación. Previo a la administración de la dosis, se deberá cumplir con los siguientes parámetros de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ . 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 ANC esté por encima de  $1,5 \times 10^9/L$  y el recuento de plaquetas exceda de  $100 \times 10^9/L$ . Si durante cualquier ciclo el ANC cae a  $< 1,0 \times 10^9/L$ , o el recuento de plaquetas es  $< 50 \times 10^9/L$ , al siguiente ciclo se deberá reducir la dosis en un nivel. Los niveles de dosis incluyen  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  y  $200 \text{ mg/m}^2$ . La menor dosis recomendada es  $100 \text{ mg/m}^2$ .

#### Uso en pediatría

##### *Astrocitoma anaplásico/glioblastoma multiforme:*

No se dispone de experiencia clínica con el empleo de TEMODAL en niños menores de 3 años. La experiencia en niños mayores (más de 3 años de edad) y adolescentes con glioma es muy limitada.

##### *Melanoma*

No hay experiencia clínica en pacientes menores de 18 años de edad

#### Uso en pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad)

Los pacientes de mayor edad (> 70 años), parecen tener un riesgo más alto de presentar neutropenia y trombocitopenia, en comparación con los más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener especial cuidado cuando se administra temozolomida en pacientes de edad avanzada.

#### Pacientes varones

Debe advertirse a los hombres que vayan a ser tratados con temozolomida que eviten dejar embarazada a su pareja durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar el mismo y que busquen asesoramiento sobre críoconservación del esperma antes del tratamiento (Ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

#### Lactosa

TEMODAL cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con raros trastornos hereditarios de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.



**Confidencial**

Alejandro Balonas  
ID-2018-59616858-APN-DERIVAMMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.





### Sodio

TEMODAL I.V. contiene 2,4 mmol de sodio por vial. Esto debe tenerse en cuenta por los pacientes en dieta baja en sodio.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas**

Temozolomida tiene poca influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a la fatiga y la somnolencia (ver "Reacciones adversas").

### **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### Embarazo

No se dispone de datos en mujeres embarazadas. En los ensayos preclínicos, realizados en ratas y conejos que recibieron 150 mg/m<sup>2</sup> de temozolomida, se demostró teratogenicidad y/o toxicidad fetal (Ver "Datos de seguridad preclínica"). TEMODAL no debe administrarse a mujeres embarazadas. Las pacientes femeninas y las parejas femeninas de pacientes masculinos deben evitar el embarazo durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la finalización del mismo. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, se debe informar al paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia

No se sabe si TEMODAL se excreta en la leche humana; por lo tanto, se deberá tomar la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la terapia con TEMODAL.

#### Mujeres en edad fértil

Debe advertirse a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces para evitar el embarazo mientras reciban temozolomida.

#### Fertilidad masculina

Temozolomida puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, a los hombres que están siendo tratados se les debe aconsejar no generar un embarazo hasta 6 meses después de recibir la última dosis y buscar asesoramiento sobre crioconservación de esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con temozolomida.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

En un estudio fase I, la administración de temozolomida con ranitidina, no resultó en alteraciones en la absorción de temozolomida o en la exposición a su metabolito activo MTIC.

La administración de TEMODAL con los alimentos generó una disminución del 33% de la C<sub>max</sub> y una disminución del 9% del área bajo la curva (AUC). Como no se puede excluir que el cambio de C<sub>max</sub> sea clínicamente significativo, TEMODAL debe administrarse sin alimentos.

Basado en un análisis farmacocinético, la administración concomitante de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> o fenobarbital, no alteró la depuración de TEMODAL. La coadministración de ácido valpróico estuvo asociada con una disminución pequeña, pero estadísticamente significativa, de la depuración de temozolomida.



Alejandro Balonas  
IP-2018-55816852-APN-DE/MA/MMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



No se han realizado estudios para determinar el efecto de temozolomida sobre el metabolismo o la eliminación de otros medicamentos. Sin embargo, dado que temozolomida no experimenta un metabolismo hepático y presenta una baja unión a proteínas, es poco probable que afecte la farmacocinética de otros medicamentos (ver "Propiedades farmacocinéticas").

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

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado solamente en adultos.

**REACCIONES ADVERSAS**

Experiencia de ensayos clínicos con cápsulas

En pacientes tratados con temozolomida, ya sea en combinación con RT o como monoterapia tras RT para glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico, o como 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 de reciente diagnóstico que recibieron monoterapia, y se notificó sarpullido muy frecuentemente en pacientes con glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico que recibieron temozolomida en combinación con RT y también en monoterapia, y se notificó frecuentemente en glioma recurrente. La mayoría de las alteraciones en parámetros hematológicos se notificaron, según lo esperado, como frecuentes o muy frecuentes en ambas indicaciones (Tablas 4 y 5); la frecuencia de los hallazgos de laboratorio grado 3-4 se presentan después de cada tabla.

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  $< 1/100$ ); Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy rara ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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 reciente de glioblastoma multiforme, durante las fases de tratamiento concomitante y adyuvante.

Tabla 4. TEMODAL (TEMOZOLOMIDA) y Radioterapia: Eventos adversos emergentes del tratamiento durante la fase concomitante y adyuvante en pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme		
Sistema corporal	TEMOZOLOMIDA + Radioterapia Concomitante n = 288(*)	Tratamiento adyuvante con TEMOZOLOMIDA n = 224
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes:	Candidiasis oral, herpes simple,	Candidiasis oral, infección



Alejandro Balonas  
 IP-2013-59816852-APN-DERM/ANMAT  
 MSD ARGENTINA S.R.L.



**Tabla 4. TEMODAL(TEMOZOLOMIDA) y Radioterapia: Eventos adversos emergentes del tratamiento durante la fase concomitante y adyuvante en pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme**

Sistema corporal	TEMOZOLOMIDA + Radioterapia Concomitante n = 288(*)	Tratamiento adyuvante con TEMOZOLOMIDA n = 224
	infección, faringitis, infección de las heridas.	
Raros:		Herpes simple, herpes zoster, síntomas de tipo gripal.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Frecuentes:	Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia.	Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia.
Raros:	Anemia, neutropenia febril.	Linfopenia, petequias.
Trastornos endocrinos		
Raros:	Síndrome cushingoide.	Síndrome cushingoide.
Trastornos metabólicos y de la nutrición		
Muy frecuentes:	Anorexia.	Anorexia.
Frecuentes:	Hiperglucemia, disminución de peso.	Disminución de peso.
Raros:	Hipokalemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso.	Hiperglucemia, aumento de peso.
Trastornos psiquiátricos		
Frecuentes:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio.	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio.
Raros:	Agitación, apatía, trastornos de conducta, depresión, alucinaciones.	Alucinaciones, amnesia.
Trastornos del sistema nervioso		
Muy Frecuentes:	Cefalea.	Cefalea, convulsiones.
Frecuentes:	Mareos, afasia, trastornos del equilibrio, trastornos de la concentración, confusión, disminución de la conciencia, convulsiones, trastornos de la memoria, neuropatía, parestesias, somnolencia, trastornos del habla,	Mareos, afasia, trastornos del equilibrio, trastornos de la concentración, confusión, disfasia, hemiparesia, trastornos de la memoria, trastornos neurológicos no especificados, neuropatía, neuropatía periférica, parestesias,



**Confidencial**

Alejandro Balonas  
 IP-2018-5581635-APN-DERIVAMMAT  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-59816853-APN-DGRM/ANMAT

Página 28 de 4148







Tabla 4. TEMODAL(TEMOZOLOMIDA) y Radioterapia: Eventos adversos emergentes del tratamiento durante la fase concomitante y adyuvante en pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme		
Sistema corporal	TEMOZOLOMIDA + Radioterapia Concomitante n = 288(*)	Tratamiento adyuvante con TEMOZOLOMIDA n = 224
	nasal.	bronquitis.
Trastornos gastrointestinales		
Muy Frecuentes:	Constipación, náuseas, vómitos.	Constipación, náuseas, vómitos.
Frecuentes:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, disfagia, estomatitis.	Diarrea, dispepsia, disfagia, sequedad de la boca, estomatitis.
Raros:		Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastornos gastrointestinales no especificados, gastroenteritis, hemorroides.
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo		
Muy Frecuentes:	Alopecia, erupción cutánea.	Alopecia, erupción cutánea.
Frecuentes:	Dermatitis, piel seca, eritema, prurito.	Piel seca, prurito.
Raros:	Reacción de fotosensibilidad, pigmentación anormal, exfoliación cutánea.	Eritema, pigmentación anormal, aumento de la transpiración.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Frecuentes:	Artralgia, debilidad muscular	Artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, debilidad muscular.
Raros:	Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, miopatía.	Dolor de espalda, miopatía.
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes:	Polaquiuria, incontinencia urinaria.	Incontinencia urinaria.
Raros:		Disuria.
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		
Raros:	Impotencia.	Amenorrea, dolor en las mamas, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis.
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		



Alejandro Balonas  
 ID 2016-5684635-APN-DGR/ANMAT  
 MSD ARGENTINA S.R.L.



Tabla 4. TEMODAL (TEMOZOLOMIDA) y Radioterapia: Eventos adversos emergentes del tratamiento durante la fase concomitante y adyuvante en pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme		
Sistema corporal	TEMOZOLOMIDA + Radioterapia Concomitante n = 288(*)	Tratamiento adyuvante con TEMOZOLOMIDA n = 224
Muy Frecuentes:	Fatiga.	Fatiga.
Frecuentes:	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, edema de la cara, alteración del gusto.	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, 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.
Alteraciones de laboratorio		
Frecuentes:	Aumento de GPT.	Aumento de GPT.
Raros:	Aumento de gamma-GT, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de GOT.	

(\*) Un paciente que fue randomizado a la rama de RT solamente, recibió TEMODAL + RT.

#### Resultados de laboratorio

Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), una reconocida toxicidad dosis limitante para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido TEMODAL. Cuando las anomalías 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 anomalías de los neutrófilos Grado 3 ó Grado 4, incluyendo eventos neutropénicos. En el 14% de los pacientes que recibieron TEMODAL se observaron anomalías plaquetarias Grado 3 ó Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos.

#### Efectos adversos en pacientes adultos con glioma maligno progresivo o recurrente (astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme), o melanoma maligno

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%. Mielosupresión severa, predominantemente trombocitopenia, fue dosis limitante, y ocurrió en el 7% de los pacientes. Se reportó anemia en el 5% de los pacientes. Neutropenia severa y leucopenia se observaron en el 3% y 2% de los pacientes, respectivamente. En los niños, la incidencia de los eventos adversos más comunes (náuseas, vómitos, diversos eventos del SNC y aquellos de origen hematológico) son consistentes con los resultados de los estudios en adultos y la enfermedad subyacente.



Alejandro Balónas  
 ID: 2018-6986855-APN-DE/ANMAT  
 MSD ARGENTINA S.R.L.



La tabla 5 incluye las reacciones adversas reportadas durante los ensayos clínicos para el glioma maligno recurrente o progresivo y el melanoma maligno metastásico y después de la comercialización de Temodal.

Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes con glioma maligno o melanoma maligno recurrente o progresivo	
Infecciones e infestaciones	
Raro:	Infecciones oportunistas, incluyendo PCP
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuente:	Neutropenia o linfopenia (grados 3-4), trombocitopenia (grados 3-4)
Raro:	Pancitopenia, anemia (grados 3-4), leucopenia
Trastornos del metabolismo y nutricionales	
Muy frecuente:	Anorexia
Frecuente:	Disminución de peso
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Cefalea
Frecuente:	Somnolencia, mareos, parestesia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuente:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Vómitos, náuseas, estreñimiento
Frecuente:	Diarrea, dolor abdominal, dispepsia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuente:	Sarpullido, prurito, alopecia, petequias
Muy raro:	Eritema multiforme, eritrodermia, urticaria, exantema
Trastornos generales y del sitio de administración	
Muy frecuente:	Fatiga
Frecuente:	Fiebre, astenia, rigidez, malestar, dolor, perversión del gusto
Muy raro:	Reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, angioedema

### Resultados de laboratorio

En pacientes adultos, la mielosupresión fue común con trombocitopenia de grado 3 o 4 y se observó neutropenia en el 19% y el 17% de los pacientes tratados respectivamente por glioma y el 20% y el 22%, respectivamente, de pacientes con melanoma metastásico. Esto condujo a la hospitalización y/o interrupción de TEMODAL en 8% y 4% respectivamente de pacientes con glioma y 3% y 1.3%, respectivamente, de aquellos con melanoma. La mielosupresión fue predecible (generalmente en los primeros ciclos, con el punto más bajo entre los días 21 y 28), y la recuperación fue rápida, por lo general en 1-2 semanas. No se observó evidencia de mielosupresión acumulada. Pancitopenia, leucopenia y anemia también han sido reportadas. La linfopenia también se ha informado con mucha frecuencia.

La presencia de trombocitopenia puede aumentar el riesgo de hemorragia y la presencia de neutropenia o leucopenia puede aumentar el riesgo de infección.



Alejandro Balonas  
 K-2018-5931685-APN-DE/11/ANMAT  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-59816853-APN-DEB/ANMAT

Página 86 de 148

### Género

En un análisis farmacocinético de la población de la experiencia de ensayos clínicos, hubo 101 mujeres y 169 hombres para los que se disponía de datos de recuentos de neutrófilos y 110 mujeres y 174 hombres para los que se disponía de datos de plaquetas. Hubo mayores tasas de neutropenia de grado 4 (ANC <0.5 x 10<sup>9</sup>/l), 12% frente a 5% y trombocitopenia (<20 x 10<sup>9</sup>/l), 9% frente a 3%, en mujeres frente a hombres en el primer ciclo de terapia. En un conjunto de 400 datos recurrentes de glioma, se produjo neutropenia de grado 4 en 8% de mujeres frente a 4% de hombres y trombocitopenia de grado 4 en 8% de mujeres frente a 3% de hombres en el primer ciclo de terapia. En un estudio de 288 sujetos con glioblastoma multiforme diagnosticado recientemente, se produjo neutropenia de grado 4 en 3% de mujeres frente a 0% de hombres y trombocitopenia de grado 4 en 1% de mujeres frente a 0% de hombres en el primer ciclo de terapia.

### Población pediátrica

Temozolomida oral se ha estudiado en pacientes pediátricos (de 3 a 18 años) con glioma recurrente del tallo cerebral o astrocitoma recurrente de alto grado, en un régimen que se administra diariamente durante 5 días cada 28 días. Aunque los datos son limitados, se espera que la tolerancia en los niños sea la misma que en los adultos. La seguridad de temozolomida en niños menores de 3 años no ha sido establecida.

### Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas graves adicionales durante la exposición posterior a la comercialización:

Tabla 6. Resumen de los eventos informados con temozolomida en el contexto posterior a la comercialización	
<b>Infecciones e infestaciones*</b>	
Poco frecuente:	infección por citomegalovirus, reactivación de la infección como citomegalovirus, virus de la hepatitis B†, meningoencefalitis herpética†
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy raro:	pancitopenia prolongada, anemia aplásica†
<b>Neoplasia benigna, maligna y no especificada</b>	
Muy raro:	Síndrome mielodisplásico (SMD), neoplasias secundarias, incluyendo la leucemia mieloide
<b>Trastornos endócrinos*</b>	
Poco frecuente:	diabetes insípida
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Muy raro:	neumonitis intersticial / neumonitis, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria†
<b>Trastornos hepatobiliares *</b>	
Frecuente:	elevaciones de enzimas hepáticas
Poco frecuente:	hiperbilirrubinemia, colestasis, hepatitis, lesión hepática, insuficiencia hepática†
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
Muy raro:	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson

† Incluyendo los casos con resultado fatal.



Alejandro Balonas  
 IC-2018-59816355-APN-DE/RES/ANMAT  
 MSD ARGENTINA S.R.L.







\* Frecuencias estimadas basadas en ensayos clínicos relevantes.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1000 y 1250 mg/m<sup>2</sup> (dosis total por ciclo durante 5 días). La toxicidad limitante de la dosis fue hematológica y se comunicó con cualquier nivel de dosis, pero se espera que sea más grave con las dosis más altas. Un paciente recibió una sobredosis de 10.000 mg (dosis total por ciclo de 5 días) y los efectos adversos comunicados fueron pancitopenia, pirexia, 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, en algunos casos severa y prolongada, e infecciones que culminaron 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 - 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.

### **PRESENTACIONES**

**TEMODAL Cápsulas** de 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg y 250 mg: Envases conteniendo 5 cápsulas.

**TEMODAL I.V. 2,5 mg/ml:** Envases conteniendo 1 vial de vidrio transparente.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

**TEMODAL Cápsulas:** Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

**TEMODAL I.V.:** Conservar en heladera, a temperatura entre 2°C y 8°C. Una vez preparada la solución para perfusión debe almacenarse a temperatura ambiente (25 °C) hasta un máximo de 14 horas, incluyendo el tiempo de perfusión.

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

Frasco monodosis-Descartar el remanente.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.656.

### **TEMODAL Cápsulas**

Fabricado por: **Orion Pharma**, Tengströminkatu 6-8, Fin-20360 Turku, Finlandia.

INDUSTRIA FINLANDESA.

### **TEMODAL I.V.**

Fabricado por: **Baxter Oncology GMBH**, Kamtstrasse 2, Halle/Westfalen, 33790, Alemania.



Alejandro Balonas  
E-2018-59856858-APN-DGAM/ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-59815853-APN-DGR/44/ANMM/T

Página 40 de 4248



INDUSTRIA ALEMANA:

Acondicionado en: **Schering-Plough Labo N.V.** Industriepark 30, B 2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: .....

7365-ARG-2018-018059-PC-PP1



Alejandro Balonas  
IC 2018-09866854-01-ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-59816855-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 20 de Noviembre de 2018

**Referencia:** EX-2018-41980228- Prospectos, certificado N°47.656.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 41 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.11.20 16:20:53 -03'00'

Analia Claudia Sabattini  
Profesional de la Salud  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.11.20 16:20:55 -03'00'



## INFORMACION PARA EL PACIENTE

TEMODAL®

TEMOZOLOMIDA

Cápsulas, 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg. Vía de administración oral

Polvo para solución para perfusión, 2,5 mg/ml. Vía de administración intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Por favor, lea este prospecto cuidadosamente antes que usted comience a tomar su medicamento, aún cuando usted haya recién renovado su prescripción. Cierta información de la parte superior del prospecto anterior puede haber cambiado.

Recuerde que su médico le ha indicado este medicamento sólo para usted. Nunca se lo dé a nadie más.

### 1. ¿Qué es TEMODAL Y PARA QUE SE UTILIZA?

#### 1.1 Qué es TEMODAL?

TEMODAL contiene un medicamento llamado temozolomida. Este medicamento es un agente antitumoral para el tratamiento de formas específicas de tumores cerebrales.

TEMODAL pertenece a un grupo de medicamentos llamados medicamentos citotóxicos o quimioterápicos.

Grupo terapéutico: preparación antineoplásica.

#### 1.2 PARA QUE SE UTILIZA TEMODAL?

TEMODAL está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos que padecen glioblastoma multiforme (una forma específica de tumor cerebral) recién diagnosticado en un tratamiento combinado con radiación y posteriormente como único tratamiento;
- Niños mayores de 3 años, adolescentes y adultos con glioma maligno como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico (formas específicas de tumores cerebrales), que muestra recurrencia o progresión después del tratamiento estándar;
- Como tratamiento de primera línea para pacientes adultos con melanoma maligno metastásico avanzado.

### 2. ANTES DE TOMAR TEMODAL

#### 2.1 No tome TEMODAL:

- si es alérgico a la temozolomida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento;
- si ha tenido una reacción alérgica a la dacarbazina (un medicamento contra el cáncer a veces llamado DTIC). Los signos de reacción alérgica incluyen picazón, dificultad para respirar o sibilancias en el pecho, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta.
- si ciertos tipos de células sanguíneas se reducen severamente (mielosupresión), como el recuento de glóbulos blancos y el recuento de plaquetas. Estas células sanguíneas son importantes para combatir las infecciones y para la adecuada coagulación de la sangre. Su médico controlará su sangre para asegurarse de que tiene suficiente de estas células antes de comenzar el tratamiento.
- si está embarazada o amamantando.

#### 2.2 Advertencias especiales y precauciones relativas al uso de TEMODAL



Confidencial

Alejandro Balonas  
IF-2018-59816334-APN-DGR/ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar TEMODAL,

- como debe ser observado de cerca para el desarrollo de una forma seria de infección de pecho llamada Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Si usted es un paciente recién diagnosticado (glioblastoma multiforme), puede estar recibiendo TEMODAL durante 42 días en combinación con radioterapia. En este caso, su médico también le recetará medicamentos para ayudarlo a prevenir este tipo de neumonía (PCP).
- si alguna vez tuvo o podría tener una infección por hepatitis B. Esto es porque TEMODAL podría causar que la hepatitis B vuelva a activarse, lo que puede ser fatal en algunos casos. Los pacientes serán examinados cuidadosamente por su médico para detectar signos de esta infección antes de comenzar el tratamiento.
- si tiene bajos recuentos de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos y plaquetas, o problemas de coagulación de la sangre antes de comenzar el tratamiento, o si los desarrolla durante el tratamiento. Su médico puede decidir reducir la dosis, interrumpir, detener o cambiar su tratamiento. Es posible que también necesite otros tratamientos. En algunos casos, puede ser necesario suspender el tratamiento con TEMODAL. Su sangre se analizará con frecuencia durante el tratamiento para controlar los efectos secundarios de TEMODAL en sus células sanguíneas ya que puede tener un bajo riesgo de otros cambios en las células sanguíneas, incluida la leucemia.
- si tiene náuseas (malestar estomacal) y / o vómitos, que son efectos secundarios muy comunes de TEMODAL (ver sección 4), su médico puede prescribirle un medicamento (un antiemético) para ayudar a prevenir el vómito. Si vomita con frecuencia antes o durante el tratamiento, pregúntele a su médico cuál es el mejor momento para tomar TEMODAL hasta que el vómito esté bajo control. Si vomita después de tomar su dosis, no tome una segunda dosis el mismo día.
- si desarrolla fiebre o síntomas de una infección, contacte a su médico de inmediato.
- si tiene más de 70 años de edad, podría ser más propenso a infecciones, moretones o sangrado.
- Si tiene problemas hepáticos o renales, es posible que deba ajustar su dosis de TEMODAL.
- Cuando se utiliza el medicamento, existe el riesgo de daño hepático, incluida la insuficiencia hepática que puede ser potencialmente mortal. Por lo tanto, es necesario realizar pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento con TEMODAL.

### 2.3 Toma de otros medicamentos y TEMODAL

Si está tomando o ha tomado otros medicamentos recientemente, incluso medicamentos sin receta o suplementos nutricionales, debe comunicárselo al médico tratante o farmacéutico.

Informe especialmente a su médico o farmacéutico si está tomando: otros medicamentos utilizados para tratar el cáncer, otros mielosupresores o ácido valpróico.

### 2.4 Toma de TEMODAL con alimentos y bebidas

Tome las cápsulas con el estómago vacío; por ejemplo, al menos una hora antes de planear desayunar. Trague la (s) cápsula (s) entera (s) con un vaso de agua.

### 2.5 Embarazo, lactancia y fertilidad



Alejandro Balonas  
IF-2018-59845399-APN-DE/MI/ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-59817333-APN-DGR/V#MMAT

Página 42 de 5248



Si está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Esto se debe a que no debe tratarse con TEMODAL durante el embarazo a menos que su médico lo indique claramente. Las pacientes femeninas y las parejas femeninas de los pacientes masculinos deben evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 6 meses después de la finalización del tratamiento.

Los pacientes varones y mujeres que toman TEMODAL deben tomar precauciones anticonceptivas eficaces (ver también "Fertilidad masculina" a continuación).

Debe dejar de amamantar mientras recibe tratamiento con TEMODAL.

#### **Fertilidad masculina**

EMODAL puede causar infertilidad permanente. Los pacientes masculinos deben usar un método anticonceptivo eficaz y no procrear un niño por hasta 6 meses después de suspender el tratamiento. Se recomienda buscar asesoramiento sobre la conservación de los espermatozoides antes del tratamiento.

#### **2.6 Conducción y manejo de maquinaria**

TEMODAL puede hacer que te sientas cansado o somnoliento. En este caso, no maneje ni utilice herramientas o máquinas, ni andar en bicicleta hasta que vea cómo le afecta este medicamento (ver sección 4)

#### **2.7 Información importante sobre algunos ingredientes de TEMODAL**

TEMODAL contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

#### **2.8 Niños y adolescentes**

No administre este medicamento a niños menores de 3 años porque no se ha estudiado su uso en esta población. TEMODAL está destinado al tratamiento de niños a partir de los 3 años de edad para diferentes tipos de tumores cerebrales que recaen o tumores cerebrales existentes (como el glioblastoma multiforme o el astrocitoma anaplásico), que continúan desarrollándose después del tratamiento estándar. No obstante esto, la información en niños mayores de 3 años es limitada.

### **3 COMO TOMAR TEMODAL**

Siempre tome TEMODAL exactamente como su médico le haya indicado. Es muy importante consultar con su médico o farmacéutico si no está seguro. Los errores en la forma de tomar este medicamento pueden tener consecuencias graves para la salud.

**No exceda la dosis recomendada.**

**La administración de este medicamento no está destinada para bebés y niños menores de 3 años de edad.**

Su médico decidirá la dosis exacta de TEMODAL que debe tomar, de acuerdo con su tamaño corporal (altura, peso) y si usted ha recibido o no tratamiento de quimioterapia en el pasado. Se le puede solicitar que tome otro medicamento antes o después de tomar TEMODAL para prevenir o controlar las náuseas y los vómitos.



Alejandro Balonas  
ID 2018-59817352-APN-DERIVAMMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**Cómo tomar el medicamento (para todos los pacientes):**

**TEMODAL Cápsulas**

Tomé la dosis TEMODAL indicada una vez al día con el estómago vacío, por ejemplo, al menos una hora antes del desayuno. Es preferible tomar la dosis a la misma hora todos los días. Trague la cápsula entera con un vaso de agua.

No abra, aplaste o mastique la cápsula. Si la cápsula está dañada, evite el contacto del polvo de la cápsula con la piel y las membranas mucosas (ojos, nariz) (ver sección 2).

Dependiendo de la dosis que se le indique, es posible que deba tomar más de una cápsula a la vez y es posible que deba tragar las cápsulas de diferentes dosis (dosis: la cantidad de ingrediente activo en la cápsula, en miligramos). El color de la tapa de la cápsula y la escritura en las cápsulas es diferente para cada concentración (ver detalles en la tabla a continuación).

<u>Concentración</u>	<u>Color de la tapa</u>
Cápsulas TEMODAL 5 mg	Verde
Cápsulas TEMODAL 20 mg	Amarillo
Cápsulas TEMODAL 100 mg	Rosa
Cápsulas TEMODAL 140 mg	Azul
Cápsulas TEMODAL 180 mg	Naranja
Cápsulas TEMODAL 250 mg	Blanco

**TEMODAL I.V.**

Recibirá TEMODAL en una infusión inyectada directamente en su vena. Su tratamiento durará unos 90 minutos aproximadamente.

Su médico podrá recetarle un medicamento para prevenir o tratar las náuseas u otros medicamentos para aliviar los efectos colaterales de TEMODAL.

Debe asegurarse de comprender completamente y recordar lo siguiente:

- cuántas cápsulas necesita tomar cada día para la dosis indicada. Pídale a su médico o farmacéutico que se lo dé por escrito (incluyendo el color de las cápsulas).
- qué días son sus días de dosificación, o sea: los días que debe tomar su medicamento.

Revise la dosis con su médico cada vez que comience un nuevo ciclo, ya que puede ser diferente a la del ciclo anterior.

**Pruebas y seguimiento**

Durante el curso del tratamiento, debe someterse a análisis de sangre con frecuencia para controlar el estado de sus células sanguíneas.

Además, se realizará una prueba de función hepática antes y durante el curso del tratamiento, ya que existe un riesgo de daño hepático que incluso puede poner en peligro la vida (ver también la sección 2).

En caso de vómitos después de tomar el medicamento, no tome otra dosis ese mismo día.



Alejandro Balonas  
RFE 2013-598153-93-APM-DGR/WH/IMMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



### Si toma más TEMODAL del que debía

Si usted toma accidentalmente más TEMODAL de la dosis indicada, póngase en contacto con su médico de inmediato.

**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 - 0800-444-8694.**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.**

### Si se olvidó de tomar TEMODAL

Tome la dosis omitida lo antes posible durante el mismo día. Si ha pasado un día completo, consulte con su médico. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada, a menos que su médico se lo indique.

¡No tome medicinas en la oscuridad! Verifique la etiqueta y la dosis cada vez que tome su medicamento. Use gafas si las necesita.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

### 4. EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios en algunos de los usuarios.

Contacte con su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes:

- una reacción alérgica (hipersensibilidad) grave (urticaria, sibilancias en el pecho u otra dificultad para respirar),
- sangrado incontrolado,
- convulsiones,
- fiebre,
- dolor de cabeza severo que no desaparece.

El tratamiento TEMODAL puede causar una reducción en ciertos tipos de células sanguíneas. Esto puede causarle un aumento de hematomas o sangrado, anemia (falta de glóbulos rojos), fiebre y predisposición a las infecciones. La reducción en el conteo de células sanguíneas generalmente es de corta duración.

En algunos casos, puede prolongarse y conducir a una forma muy grave de anemia (anemia aplásica). Su médico controlará su sangre regularmente para detectar cualquier cambio y decidirá si se necesita algún tratamiento específico. En algunos casos, su dosis de TEMODAL se reducirá o se interrumpirá el tratamiento.

Los efectos secundarios de los estudios clínicos:

TEMODAL en tratamiento combinado con radioterapia en glioblastoma recién diagnosticado

Los pacientes que reciben TEMODAL en combinación con radioterapia pueden experimentar diferentes efectos secundarios que los pacientes que toman TEMODAL solo. Los siguientes efectos secundarios pueden ocurrir y pueden requerir atención médica.

**Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):** pérdida de apetito, dolor de cabeza, constipación (dificultad para defecar), náuseas (malestar estomacal), vómitos, erupción cutánea, pérdida de cabello, cansancio.



Alejandro Balonas  
ID-2018-59865352-APN-DERIVAMMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):** infecciones orales, infección de la herida, disminución del número de células sanguíneas (neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia), aumento de azúcar en la sangre, pérdida de peso, cambio en el estado mental o estado de alerta, ansiedad / depresión, somnolencia, dificultad para hablar, equilibrio alterado, mareos, confusión, olvido, dificultad para concentrarse, incapacidad para conciliar el sueño o permanecer dormido, sensación de hormigueo, hematomas, temblores, visión anormal o borrosa, visión doble, discapacidad auditiva, dificultad para respirar, tos, coágulo de sangre en las piernas, retención de líquidos, piernas hinchadas, diarrea, dolor de estómago o abdominal, ardor de estómago, malestar estomacal, dificultad para tragar, boca seca, irritación o enrojecimiento de la piel, piel seca, picazón, debilidad muscular, dolores articulares, dolores o molestias musculares, micción frecuente, dificultad para retener la orina, reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, hinchazón de la cara, dolor, sabor anormal, pruebas anormales de la función hepática.

**Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):** síntomas parecidos a la gripe, manchas rojas en la piel, bajo nivel de potasio en la sangre, aumento de peso, cambios de humor, alteración de la memoria y alucinación, parálisis parcial, coordinación alterada, alteraciones de la sensibilidad pérdida parcial de la visión, ojos secos o dolorosos, sordera, infección del oído medio, zumbido en los oídos, dolor de oído, palpitaciones (cuando puede sentir el latido de su corazón), coágulo de sangre en el pulmón, presión arterial alta, neumonía, inflamación de sus senos nasales (sinusitis), bronquitis, resfriado o gripe, inflamación gástrica, dificultad para controlar su evacuación intestinal, hemorroides, descamación de la piel, aumento de la sensibilidad cutánea a la luz solar, cambio en el color de la piel, aumento de la sudoración, lesión muscular, dolor de espalda, dificultad para orinar, sangrado vaginal, impotencia sexual, períodos menstruales ausentes o abundantes, irritación vaginal, dolor en los senos, oleadas de calor, escalofríos, decoloración de la lengua, cambio en el sentido del olfato, sed, trastornos dentales.

**TEMODAL en monoterapia en glioma recurrente o progresivo o melanoma maligno**

Pueden ocurrir los siguientes efectos secundarios y pueden requerir atención médica.

**Muy comunes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):** reducción del número de células sanguíneas (neutropenia o linfopenia, trombocitopenia), pérdida del apetito, dolor de cabeza, vómitos, náuseas (malestar estomacal), constipación (dificultad para la evacuación intestinal), cansancio.

**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):** pérdida de peso, somnolencia, mareos, sensación de hormigueo, dificultad para respirar, diarrea, dolor abdominal, malestar estomacal, erupción cutánea, picazón, caída del cabello, manchas rojas en la piel, fiebre, debilidad, escalofríos, malestar, dolor, cambio de gusto.

**Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):** recuento reducido de células sanguíneas (pancitopenia, anemia, leucopenia).

**Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1,000 personas):** tos, infecciones incluyendo neumonía.

**Muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10,000 personas):** enrojecimiento de la piel, urticaria (ronchas), erupción en la piel, reacciones alérgicas.



Alejandro Baionas  
Eo 2016-55815399-APN-**DERMA**  
MSD ARGENTINA S.R.L.





#### Otros efectos secundarios:

Se han informado comúnmente casos de elevaciones de las enzimas hepáticas. Casos de aumento de la bilirrubina, problemas con el flujo biliar (colestasis), hepatitis y daños al hígado, incluida la insuficiencia hepática fatal, han sido raramente reportados.

Se han observado casos muy raros de sarpullido grave con inflamación de la piel, incluso en las palmas de las manos y las plantas de los pies, o enrojecimiento doloroso de la piel y/o ampollas en el cuerpo o en la boca. Informe a su médico de inmediato si esto ocurre.

Se han observado casos muy raros de efectos secundarios en los pulmones con TEMODAL, incluidos casos de neumonía no infecciosa. Los pacientes generalmente presentan dificultad para respirar y tos. Informe a su médico si nota alguno de estos síntomas.

En muy raras oportunidades, los pacientes que toman TEMODAL y medicamentos como este pueden tener un pequeño riesgo de desarrollar cánceres secundarios, inclusive leucemia.

Han sido reportadas de manera poco frecuente infecciones por citomegalovirus nuevas o reactivadas (recurrentes) e infecciones reactivadas del virus de la hepatitis B. Los casos de infecciones cerebrales causadas por el virus del herpes (meningoencefalitis herpética), incluidos casos mortales, se han informado de forma poco común.

Pocos casos de diabetes insípida fueron informados. Síntomas de diabetes insípida incluyen orinar mucho y sentir sed.

Si aparece un efecto secundario, si alguno de los efectos secundarios empeora o si sufre un efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte a su médico.

#### ¿Dónde puedo obtener más información sobre TEMODAL?

Puede obtener más información de su médico o farmacéutico, quienes cuentan con información más detallada.

#### 5. COMO CONSERVAR TEMODAL

**TEMODAL Cápsulas:** Conservar a temperatura inferior a 30°C.

**TEMODAL IV:** Conservar en heladera, a temperatura entre 2°C y 8°C. Una vez preparada la solución para perfusión debe almacenarse a temperatura ambiente (25 °C) hasta un máximo de 14 horas, incluyendo el tiempo de perfusión.

Conserve TEMODAL y todos los medicamentos en condiciones seguras y alejadas de los niños

#### ¿Cuáles son los componentes de TEMODAL?

##### • TEMODAL Cápsulas

Componente activo: temozolomida.

Componentes inactivos: lactosa anhidra, dióxido de silicio coloidal, glicolato sódico de almidón, ácido tartárico, ácido esteárico.

##### • TEMODAL IV

Componente activo: temozolomida.

Componentes inactivos: Manitol; Treonina; Polisorbato 80; Citrato de sodio dihidratado; Ácido clorhídrico, concentrado.



**Confidencial**

Alejandro Balonas  
F. 2018-55845333-APN-DGR/VN/MTAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.





MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.656.

**TEMODAL Cápsulas**

Fabricado por: Orion Pharma, Tengströminkatu 6-8, Fin-20360 Turku, Finlandia.

INDUSTRIA FINLANDESA.

**TEMODAL I.V.**

Fabricado por: Baxter Oncology GMBH, Kamtstrasse 2, Halle/Westfalen, 33790, Alemania.

INDUSTRIA ALEMANA.

Acondicionado en: **Schering-Plough Labo N.V.** Industriepark 30, B 2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

**¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?**

Este prospecto se revisó por última vez:...

7365-ARG-2018-018059



Alejandro Balinas  
F 2018-05815338-APN-DGRA/ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-59817333-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 20 de Noviembre de 2018

**Referencia:** EX-2018-41980228- Inf. pacientes, certificado N°47.656.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, e=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.11.20 16:21:47 -03'00'

Analia Claudia Sabattini  
Profesional de la Salud  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, e=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.11.20 16:21:49 -03'00'

**INFORMACION PARA EL PACIENTE****TEMODAL®****TEMOZOLOMIDA****Cápsulas, 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg. Vía de administración oral****Polvo para solución para perfusión, 2,5 mg/ml. Vía de administración intravenosa****VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

Por favor, lea este prospecto cuidadosamente antes que usted comience a tomar su medicamento, aún cuando usted haya recién renovado su prescripción. Cierta información de la parte superior del prospecto anterior puede haber cambiado.

Recuerde que su médico le ha indicado este medicamento sólo para usted. Nunca se lo dé a nadie más.

**1. ¿Qué es TEMODAL Y PARA QUE SE UTILIZA?****1.1. Qué es TEMODAL?**

TEMODAL contiene un medicamento llamado temozolomida. Este medicamento es un agente antitumoral para el tratamiento de formas específicas de tumores cerebrales.

TEMODAL pertenece a un grupo de medicamentos llamados medicamentos citotóxicos o quimioterápicos.

Grupo terapéutico: preparación antineoplásica.

**1.2 PARA QUE SE UTILIZA TEMODAL?**

TEMODAL está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos que padecen glioblastoma multiforme (una forma específica de tumor cerebral) recién diagnosticado en un tratamiento combinado con radiación y posteriormente como único tratamiento;
- Niños mayores de 3 años, adolescentes y adultos con glioma maligno como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico (formas específicas de tumores cerebrales), que muestra recurrencia o progresión después del tratamiento estándar;
- Como tratamiento de primera línea para pacientes adultos con melanoma maligno metastásico avanzado.

**2. ANTES DE TOMAR TEMODAL****2.1 No tome TEMODAL:**

- si es alérgico a la temozolomida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si ha tenido una reacción alérgica a la dacarbazina (un medicamento contra el cáncer a veces llamado DTIC). Los signos de reacción alérgica incluyen picazón, dificultad para respirar o sibilancias en el pecho, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta.
- si ciertos tipos de células sanguíneas se reducen severamente (mielosupresión), como el recuento de glóbulos blancos y el recuento de plaquetas. Estas células sanguíneas son importantes para combatir las infecciones y para la adecuada coagulación de la sangre. Su médico controlará su sangre para asegurarse de que tiene suficiente de estas células antes de comenzar el tratamiento.
- si está embarazada o amamantando.

**2.2 Advertencias especiales y precauciones relativas al uso de TEMODAL****Confidencial**

Alejandro Balonas  
IF 2018-55815338-APN-DERIVAMMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar TEMODAL,

- como debe ser observado de cerca para el desarrollo de una forma seria de infección de pecho llamada Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Si usted es un paciente recién diagnosticado (glioblastoma multiforme), puede estar recibiendo TEMODAL durante 42 días en combinación con radioterapia. En este caso, su médico también le recetará medicamentos para ayudarlo a prevenir este tipo de neumonía (PCP).
- si alguna vez tuvo o podría tener una infección por hepatitis B. Esto es porque TEMODAL podría causar que la hepatitis B vuelva a activarse, lo que puede ser fatal en algunos casos. Los pacientes serán examinados cuidadosamente por su médico para detectar signos de esta infección antes de comenzar el tratamiento.
- si tiene bajos recuentos de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos y plaquetas, o problemas de coagulación de la sangre antes de comenzar el tratamiento, o si los desarrolla durante el tratamiento. Su médico puede decidir reducir la dosis, interrumpir, detener o cambiar su tratamiento. Es posible que también necesite otros tratamientos. En algunos casos, puede ser necesario suspender el tratamiento con TEMODAL. Su sangre se analizará con frecuencia durante el tratamiento para controlar los efectos secundarios de TEMODAL en sus células sanguíneas ya que puede tener un bajo riesgo de otros cambios en las células sanguíneas, incluida la leucemia.
- si tiene náuseas (malestar estomacal) y / o vómitos, que son efectos secundarios muy comunes de TEMODAL (ver sección 4), su médico puede prescribirle un medicamento (un antiemético) para ayudar a prevenir el vómito. Si vomita con frecuencia antes o durante el tratamiento, pregúntele a su médico cuál es el mejor momento para tomar TEMODAL hasta que el vómito esté bajo control. Si vomita después de tomar su dosis, no tome una segunda dosis el mismo día.
- si desarrolla fiebre o síntomas de una infección, contacte a su médico de inmediato.
- si tiene más de 70 años de edad, podría ser más propenso a infecciones, moretones o sangrado.
- Si tiene problemas hepáticos o renales, es posible que deba ajustar su dosis de TEMODAL.
- Cuando se utiliza el medicamento, existe el riesgo de daño hepático, incluida la insuficiencia hepática que puede ser potencialmente mortal. Por lo tanto, es necesario realizar pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento con TEMODAL.

### 2.3 Toma de otros medicamentos y TEMODAL

Si está tomando o ha tomado otros medicamentos recientemente, incluso medicamentos sin receta o suplementos nutricionales, debe comunicárselo al médico tratante o farmacéutico.

Informe especialmente a su médico o farmacéutico si está tomando otros medicamentos utilizados para tratar el cáncer, otros mielosupresores o ácido valpróico.

### 2.4 Toma de TEMODAL con alimentos y bebidas

Tome las cápsulas con el estómago vacío; por ejemplo, al menos una hora antes de planear desayunar. Trague la (s) cápsula (s) entera (s) con un vaso de agua.

### 2.5 Embarazo, lactancia y fertilidad



**Confidencial**

Alejandro Balonas  
IF-2013-59815332-APN-DGRV#MMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-59815333-APN-DERIVAMMAT



Si está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Esto se debe a que no debe tratarse con TEMODAL durante el embarazo a menos que su médico lo indique claramente. Las pacientes femeninas y las parejas femeninas de los pacientes masculinos deben evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 6 meses después de la finalización del tratamiento.

Los pacientes varones y mujeres que toman TEMODAL deben tomar precauciones anticonceptivas eficaces (ver también "Fertilidad masculina" a continuación).

Debe dejar de amamantar mientras recibe tratamiento con TEMODAL.

#### **Fertilidad masculina**

EMODAL puede causar infertilidad permanente. Los pacientes masculinos deben usar un método anticonceptivo eficaz y no procrear un niño por hasta 6 meses después de suspender el tratamiento. Se recomienda buscar asesoramiento sobre la conservación de los espermatozoides antes del tratamiento.

#### **2.6 Conducción y manejo de maquinaria**

TEMODAL puede hacer que te sientas cansado o somnoliento. En este caso, no maneje ni utilice herramientas o máquinas, ni andar en bicicleta hasta que vea cómo le afecta este medicamento (ver sección 4)

#### **2.7 Información importante sobre algunos ingredientes de TEMODAL**

TEMODAL contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

#### **2.8 Niños y adolescentes**

No administre este medicamento a niños menores de 3 años porque no se ha estudiado su uso en esta población. TEMODAL está destinado al tratamiento de niños a partir de los 3 años de edad para diferentes tipos de tumores cerebrales que recaen o tumores cerebrales existentes (como el glioblastoma multiforme o el astrocitoma anaplásico), que continúan desarrollándose después del tratamiento estándar. No obstante esto, la información en niños mayores de 3 años es limitada.

### **3 COMO TOMAR TEMODAL**

Siempre tome TEMODAL exactamente como su médico le haya indicado. Es muy importante consultar con su médico o farmacéutico si no está seguro. Los errores en la forma de tomar este medicamento pueden tener consecuencias graves para la salud.

**No exceda la dosis recomendada.**

**La administración de este medicamento no está destinada para bebés y niños menores de 3 años de edad.**

Su médico decidirá la dosis exacta de TEMODAL que debe tomar, de acuerdo con su tamaño corporal (altura, peso) y si usted ha recibido o no tratamiento de quimioterapia en el pasado. Se le puede solicitar que tome otro medicamento antes o después de tomar TEMODAL para prevenir o controlar las náuseas y los vómitos.



**Confidencial**

Alejandro Balonas  
IC-2018-5581-73-33-APN-DGRV#MMIAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**Cómo tomar el medicamento (para todos los pacientes):****TEMODAL Cápsulas**

Tome la dosis TEMODAL indicada una vez al día con el estómago vacío, por ejemplo, al menos una hora antes del desayuno. Es preferible tomar la dosis a la misma hora todos los días. Trague la cápsula entera con un vaso de agua.

No abra, aplaste o mastique la cápsula. Si la cápsula está dañada, evite el contacto del polvo de la cápsula con la piel y las membranas mucosas (ojos, nariz) (ver sección 2).

Dependiendo de la dosis que se le indique, es posible que deba tomar más de una cápsula a la vez y es posible que deba tragar las cápsulas de diferentes dosis (dosis: la cantidad de ingrediente activo en la cápsula, en miligramos). El color de la tapa de la cápsula y la escritura en las cápsulas es diferente para cada concentración (ver detalles en la tabla a continuación).

<u>Concentración</u>	<u>Color de la tapa</u>
Cápsulas TEMODAL 5 mg	Verde
Cápsulas TEMODAL 20 mg	Amarillo
Cápsulas TEMODAL 100 mg	Rosa
Cápsulas TEMODAL 140 mg	Azul
Cápsulas TEMODAL 180 mg	Naranja
Cápsulas TEMODAL 250 mg	Blanco

**TEMODAL I.V.**

Recibirá TEMODAL en una infusión inyectada directamente en su vena. Su tratamiento durará unos 90 minutos aproximadamente.

Su médico podrá recetarle un medicamento para prevenir o tratar las náuseas u otros medicamentos para aliviar los efectos colaterales de TEMODAL.

Debe asegurarse de comprender completamente y recordar lo siguiente:

- cuántas cápsulas necesita tomar cada día para la dosis indicada. Pídale a su médico o farmacéutico que se lo dé por escrito (incluyendo el color de las cápsulas).
- qué días son sus días de dosificación, o sea: los días que debe tomar su medicamento.

Revise la dosis con su médico cada vez que comience un nuevo ciclo, ya que puede ser diferente a la del ciclo anterior.

**Pruebas y seguimiento**

Durante el curso del tratamiento, debe someterse a análisis de sangre con frecuencia para controlar el estado de sus células sanguíneas.

Además, se realizará una prueba de función hepática antes y durante el curso del tratamiento, ya que existe un riesgo de daño hepático que incluso puede poner en peligro la vida (ver también la sección 2).

En caso de vómitos después de tomar el medicamento, no tome otra dosis ese mismo día.



Alejandro Balonas  
E-2018-05865332-APN-DE/11/AMMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-59817333-APN-DERIVADOS

### Si toma más TEMODAL del que debía

Si usted toma accidentalmente más TEMODAL de la dosis indicada, póngase en contacto con su médico de inmediato.

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 - 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.

### Si se olvidó de tomar TEMODAL

Tome la dosis omitida lo antes posible durante el mismo día. Si ha pasado un día completo, consulte con su médico. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada, a menos que su médico se lo indique.

¡No tome medicinas en la oscuridad! Verifique la etiqueta y la dosis cada vez que tome su medicamento. Use gafas si las necesita.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

### 4. EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios en algunos de los usuarios.

Contacte con su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes:

- una reacción alérgica (hipersensibilidad) grave (urticaria, sibilancias en el pecho u otra dificultad para respirar),
- sangrado incontrolado,
- convulsiones,
- fiebre,
- dolor de cabeza severo que no desaparece.

El tratamiento TEMODAL puede causar una reducción en ciertos tipos de células sanguíneas. Esto puede causarle un aumento de hematomas o sangrado, anemia (falta de glóbulos rojos), fiebre y predisposición a las infecciones. La reducción en el conteo de células sanguíneas generalmente es de corta duración.

En algunos casos, puede prolongarse y conducir a una forma muy grave de anemia (anemia aplásica). Su médico controlará su sangre regularmente para detectar cualquier cambio y decidirá si se necesita algún tratamiento específico. En algunos casos, su dosis de TEMODAL se reducirá o se interrumpirá el tratamiento.

Los efectos secundarios de los estudios clínicos:

TEMODAL en tratamiento combinado con radioterapia en glioblastoma recién diagnosticado

Los pacientes que reciben TEMODAL en combinación con radioterapia pueden experimentar diferentes efectos secundarios que los pacientes que toman TEMODAL solo. Los siguientes efectos secundarios pueden ocurrir y pueden requerir atención médica.

**Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):** pérdida de apetito, dolor de cabeza, constipación (dificultad para defecar), náuseas (malestar estomacal), vómitos, erupción cutánea, pérdida de cabello, cansancio.



Alejandro Balonas  
E-2018-59815338-APN-DGR/WH/AMMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):** infecciones orales, infección de la herida, disminución del número de células sanguíneas (neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia), aumento de azúcar en la sangre, pérdida de peso, cambio en el estado mental o estado de alerta, ansiedad / depresión, somnolencia, dificultad para hablar, equilibrio alterado, mareos, confusión, olvido, dificultad para concentrarse, incapacidad para conciliar el sueño o permanecer dormido, sensación de hormigueo, hematomas, temblores, visión anormal o borrosa, visión doble, discapacidad auditiva, dificultad para respirar, tos, coágulo de sangre en las piernas, retención de líquidos, piernas hinchadas, diarrea, dolor de estómago o abdominal, ardor de estómago, malestar estomacal, dificultad para tragar, boca seca, irritación o enrojecimiento de la piel, piel seca, picazón, debilidad muscular, dolores articulares, dolores o molestias musculares, micción frecuente, dificultad para retener la orina, reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, hinchazón de la cara, dolor, sabor anormal, pruebas anormales de la función hepática.

**Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):** síntomas parecidos a la gripe, manchas rojas en la piel, bajo nivel de potasio en la sangre, aumento de peso, cambios de humor, alteración de la memoria y alucinación, parálisis parcial, coordinación alterada, alteraciones de la sensibilidad pérdida parcial de la visión, ojos secos o dolorosos, sordera, infección del oído medio, zumbido en los oídos, dolor de oído, palpitaciones (cuando puede sentir el latido de su corazón), coágulo de sangre en el pulmón, presión arterial alta, neumonía, inflamación de sus senos nasales (sinusitis), bronquitis, resfriado o gripe, inflamación gástrica, dificultad para controlar su evacuación intestinal, hemorroides, descamación de la piel, aumento de la sensibilidad cutánea a la luz solar, cambio en el color de la piel, aumento de la sudoración, lesión muscular, dolor de espalda, dificultad para orinar, sangrado vaginal, impotencia sexual, períodos menstruales ausentes o abundantes, irritación vaginal, dolor en los senos, oleadas de calor, escalofríos, decoloración de la lengua, cambio en el sentido del olfato, sed, trastornos dentales.

**TEMODAL en monoterapia en glioma recurrente o progresivo o melanoma maligno**

Pueden ocurrir los siguientes efectos secundarios y pueden requerir atención médica.

**Muy comunes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):** reducción del número de células sanguíneas (neutropenia o linfopenia, trombocitopenia), pérdida del apetito, dolor de cabeza, vómitos, náuseas (malestar estomacal), constipación (dificultad para la evacuación intestinal), cansancio.

**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):** pérdida de peso, somnolencia, mareos, sensación de hormigueo, dificultad para respirar, diarrea, dolor abdominal, malestar estomacal, erupción cutánea, picazón, caída del cabello, manchas rojas en la piel, fiebre, debilidad, escalofríos, malestar, dolor, cambio de gusto.

**Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):** recuento reducido de células sanguíneas (pancitopenia, anemia, leucopenia).

**Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1,000 personas):** tos, infecciones incluyendo neumonía.

**Muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10,000 personas):** enrojecimiento de la piel, urticaria (ronchas), erupción en la piel, reacciones alérgicas.



Alejandro Balonas  
E-2016-59815393-APN-DER/ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.





#### Otros efectos secundarios:

Se han informado comúnmente casos de elevaciones de las enzimas hepáticas. Casos de aumento de la bilirrubina, problemas con el flujo biliar (colestasis), hepatitis y daños al hígado, incluida la insuficiencia hepática fatal, han sido raramente reportados.

Se han observado casos muy raros de sarpullido grave con inflamación de la piel, incluso en las palmas de las manos y las plantas de los pies, o enrojecimiento doloroso de la piel y/o ampollas en el cuerpo o en la boca. Informe a su médico **de inmediato** si esto ocurre.

Se han observado casos muy raros de efectos secundarios en los pulmones con TEMODAL, incluidos casos de neumonía no infecciosa. Los pacientes generalmente presentan dificultad para respirar y tos. Informe a su médico si nota alguno de estos síntomas.

En muy raras oportunidades, los pacientes que toman TEMODAL y medicamentos como este pueden tener un pequeño riesgo de desarrollar cánceres secundarios, inclusive leucemia.

Han sido reportadas de manera poco frecuente infecciones por citomegalovirus nuevas o reactivadas (recurrentes) e infecciones reactivadas del virus de la hepatitis B. Los casos de infecciones cerebrales causadas por el virus del herpes (meningoencefalitis herpética), incluidos casos mortales, se han informado de forma poco común.

Pocos casos de diabetes insípida fueron informados. Síntomas de diabetes insípida incluyen orinar mucho y sentir sed.

Si aparece un efecto secundario, si alguno de los efectos secundarios empeora o si sufre un efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte a su médico.

#### ¿Dónde puedo obtener más información sobre TEMODAL?

Puede obtener más información de su médico o farmacéutico, quienes cuentan con información más detallada.

#### 5. COMO CONSERVAR TEMODAL

**TEMODAL Cápsulas:** Conservar a temperatura inferior a 30°C.

**TEMODAL IV:** Conservar en heladera, a temperatura entre 2°C y 8°C. Una vez preparada la solución para perfusión debe almacenarse a temperatura ambiente (25 °C) hasta un máximo de 14 horas, incluyendo el tiempo de perfusión.

Conserve TEMODAL y todos los medicamentos en condiciones seguras y alejadas de los niños

#### ¿Cuáles son los componentes de TEMODAL?

- **TEMODAL Cápsulas**

Componente activo: temozolomida.

Componentes inactivos: lactosa anhidra, dióxido de silicio coloidal, glicolato sódico de almidón, ácido tartárico, ácido esteárico.

- **TEMODAL IV**

Componente activo: temozolomida.

Componentes inactivos: Manitol; Treonina; Polisorbato 80; Citrato de sodio dihidratado; Ácido clorhídrico, concentrado.



Alejandro Balonas  
E-2018-56815338-APN-DERIV/AMMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.





MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.656.

**TEMODAL Cápsulas**

Fabricado por: Orion Pharma, Tengströminkatu 6-8, Fin-20360 Turku, Finlandia.

INDUSTRIA FINLANDESA.

**TEMODAL I.V.**

Fabricado por: Baxter Oncology GMBH, Kamtstrasse 2, Halle/Westfalen, 33790, Alemania.

INDUSTRIA ALEMANA.

Acondicionado en: Schering-Plough Labo N.V. Industriepark 30, B 2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica.

Importado y comercializado en Argentina por: MSD Argentina S.R.L. Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:...

7365-ARG-2018-018059



Confidencial

Alejandro Balonas  
E-2018-018059-APN-DERIVANIMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-59817333-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 20 de Noviembre de 2018

**Referencia:** EX-2018-41980228- Inf. pacientes, certificado N°47.656.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.11.20 16:21:47 -03'00'

Analia Claudia Sabattini  
Profesional de la Salud  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.11.20 16:21:49 -03'00'