



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **4538**

BUENOS AIRES, 01 JUL 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006763-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING-PLOUGH CORPORATION E.E.U.U., representada en el país por SCHERING-PLOUGH S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TEMODAL / TEMOZOLOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, 5mg – 20mg – 100mg – 140mg – 180mg – 250mg; 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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

5,



DISPOSICIÓN N° 4538

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

Que a fojas 156 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TEMODAL / TEMOZOLOMIDA, aprobada por Certificado N° 47.656 y Disposición N° 0509/99, propiedad de la firma SCHERING-PLOUGH CORPORATION E.E.U.U., representada en el país por SCHERING-PLOUGH S.A., cuyos textos constan de fojas 75 a 92, para los rótulos y de fojas 94 a 114, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0509/99 los rótulos autorizados por las fojas 75, 78, 81, 84, 87, 90 y los prospectos autorizados por las fojas 94 a 100, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



DISPOSICIÓN N° **4538**

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.656 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006763-11-9

DISPOSICION N° **4538**

js

DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4538**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.656 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SCHERING-PLOUGH CORPORATION E.E.U.U., representada en el país por SCHERING-PLOUGH S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TEMODAL / TEMOZOLOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, 5mg – 20mg – 100mg – 140mg – 180mg – 250mg.-

5,

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0509/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013273-97-1.-

| DATO A MODIFICAR      | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA    | MODIFICACION AUTORIZADA   |
|-----------------------|-----------------------------------|---|
| Rótulos y prospectos. | Anexo de Disposición N° 7524/06.- | Rótulos de fs. 75 a 92, corresponde desglosar fs. 75, 78, 81, 84, 87, 90. Prospectos de fs. 94 a 114, corresponde desglosar de fs. 94 a 100.- |



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SCHERING-PLOUGH CORPORATION E.E.U.U., representada en el país por SCHERING-PLOUGH S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 47.656 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....01..JUL.2011.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-006763-11-9

DISPOSICIÓN Nº **4 5 3 8**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENCIÓN  
A.N.M.A.T.



4 5 3 8



**PROYECTO DE ROTULO**

**Temodal® 5 mg**

**Temozolomida**

Cápsulas

Envases conteniendo 5 cápsulas (\*)

Industria Finlandesa

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA**

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.

**POSOLOGÍA:** Ver prospecto adjunto

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura entre 2°C y 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.656.

Elaborado por University of Iowa, College of Pharmacy, 115 South Grand Avenue, Iowa City, Iowa 52242, EEUU. Alternativamente por Schering-Plough Products, Las Piedras Operations, PO Box K-1779, Las Piedras, PR 00771, Puerto Rico y Orion Pharma, Tengströminkatu 6-8, Fin-20360 Turku, Finlandia.

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

SCHERING-PLOUGH S.A. Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Fecha última revisión:.....

(\*) Este rótulo también se utilizará para la presentación por 20 cápsulas

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

4 5 3 8



**PROYECTO DE ROTULO**

**Temodal® 20 mg**

**Temozolomida**

Cápsulas

Envases conteniendo 5 cápsulas (\*)

Industria Finlandesa

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA**

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.

**POSOLOGÍA:** Ver prospecto adjunto

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura entre 2°C y 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.656.

Elaborado por University of Iowa, College of Pharmacy, 115 South Grand Avenue, Iowa City, Iowa 52242, EEUU. Alternativamente por Schering-Plough Products, Las Piedras Operations, PO Box K-1779, Las Piedras, PR 00771, Puerto Rico y Orion Pharma, Tengströminkatu 6-8, Fin-20360 Turku, Finlandia.

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

SCHERING-PLOUGH S.A. Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Fecha última revisión:.....

(\*) Este rótulo también se utilizará para la presentación por 20 cápsulas

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

**Schering-Plough**

4538



**PROYECTO DE ROTULO**

**Temodal® 100 mg**

**Temozolomida**

Cápsulas

Envases conteniendo 5 cápsulas (\*)

Industria Finlandesa

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA**

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.

**POSOLOGÍA:** Ver prospecto adjunto

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura entre 2°C y 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.656.

Elaborado por University of Iowa, College of Pharmacy, 115 South Grand Avenue, Iowa City, Iowa 52242, EEUU. Alternativamente por Schering-Plough Products, Las Piedras Operations, PO Box K-1779, Las Piedras, PR 00771, Puerto Rico y Orion Pharma, Tengströminkatu 6-8, Fin-20360 Turku, Finlandia.

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

SCHERING-PLOUGH S.A. Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Fecha última revisión:.....

(\*) Este rótulo también se utilizará para la presentación por 20 cápsulas

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



4538



**Schering-Plough**

**PROYECTO DE ROTULO**

**Temodal® 140 mg**

**Temozolomida**

Cápsulas

Envases conteniendo 5 cápsulas (\*)

Industria Finlandesa

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA**

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.

**POSOLOGÍA:** Ver prospecto adjunto

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura entre 2°C y 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.656.

Elaborado por University of Iowa, College of Pharmacy, 115 South Grand Avenue, Iowa City, Iowa 52242, EEUU. Alternativamente por Schering-Plough Products, Las Piedras Operations, PD Box K-1779, Las Piedras, PR 00771, Puerto Rico y Orion Pharma, Tengströminkatu 6-8, Fin-20360 Turku, Finlandia.

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

SCHERING-PLOUGH S.A. Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Fecha última revisión:.....

(\*) Este rótulo también se utilizará para la presentación por 20 cápsulas

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

4538



**Schering-Plough**

**PROYECTO DE ROTULO**

**Temodal® 180 mg**

**Temozolomida**

Cápsulas

Envases conteniendo 5 cápsulas (\*)

Industria Finlandesa

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA**

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.

**POSOLOGÍA:** Ver prospecto adjunto

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura entre 2°C y 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.656.

Elaborado por University of Iowa, College of Pharmacy, 115 South Grand Avenue, Iowa City, Iowa 52242, EEUU. Alternativamente por Schering-Plough Products, Las Piedras Dperations, PD Box K-1779, Las Piedras, PR 00771, Puerto Rico y Orion Pharma, Tengströminkatu 6-8, Fin-20360 Turku, Finlandia.

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

SCHERING-PLDUGH S.A. Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Fecha última revisión:.....

(\*) Este rótulo también se utilizará para la presentación por 20 cápsulas

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

4538



**Schering-Plough**

**PROYECTO DE ROTULO**

**Temodal® 250 mg**

**Temozolomida**

Cápsulas

Envases conteniendo 5 cápsulas (\*)

Industria Finlandesa

Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA**

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.

**POSOLOGÍA:** Ver prospecto adjunto

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura entre 2°C y 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.656.

Elaborado por University of Iowa, College of Pharmacy, 115 South Grand Avenue, Iowa City, Iowa 52242, EEUU. Alternativamente por Schering-Plough Products, Las Piedras Operations, PO Box K-1779, Las Piedras, PR 00771, Puerto Rico y Orion Pharma, Tengströminkatu 6-8, Fin-20360 Turku, Finlandia.


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

SCHERING-PLOUGH S.A. Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Fecha última revisión:.....

(\*) Este rótulo también se utilizará para la presentación por 20 cápsulas

  
SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.507



## PROYECTO DE PROSPECTO

### **TEMODAL® 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg**

#### **TEMOZOLOMIDA**

Cápsulas

Industria Finlandesa o Estadounidense

Venta Bajo Receta Archivada

#### FÓRMULA

- 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.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente alquilante imidazotetracénico con actividad antitumoral.

Código ATC: L01A. Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Agentes alquilantes.

#### INDICACIONES

TEMODAL® Cápsulas está indicado en el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme concomitantemente con la radioterapia y posteriormente como terapia adyuvante.

TEMODAL® Cápsulas está indicado en el tratamiento de pacientes con glioblastoma maligno - tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico - que presenten progresión o recurrencia luego de la terapia convencional.

#### 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.

#### FARMACOCINÉTICA

##### 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.

##### Distribución

El incremento de las concentraciones plasmáticas está vinculado a la dosis. La depuración plasmática, el volumen de distribución y la vida media, son independientes de la dosis. El volumen aparente promedio de distribución en adultos y en paciente pediátricos después de una única dosis de TEMODAL® varía entre los 0,35-0,83 l/kg y 0,35-0,41 l/kg respectivamente. La depuración plasmática, volumen de distribución y vida media son independientes de la dosis, tienen coeficiente de variación muy bajo, son predecibles y reproducibles. Los pacientes pediátricos presentaron un área bajo la curva (AUC) más elevada que los pacientes adultos.

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601



TEMODAL® ha demostrado una baja unión a las proteínas plasmáticas (12% a 18%), 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.

#### Metabolismo y eliminación

Las principales rutas de eliminación de TEMODAL® del plasma son la hidrólisis no enzimática del MTIC y la excreción renal de la droga inmodificada. Con posterioridad a la administración oral, aproximadamente el 5% de la dosis se recuperó inmodificada en la orina de 24 horas, y el resto del <sup>14</sup>C recuperado se excretó como AIC (5-aminoimidazol-4-carboxamida), temozolomida ácido carboxílico (TMA) o metabolitos polares no identificados.

Temozolomida ácido carboxílico (TMA) fue el único metabolito de importancia y su cuantificación urinaria fue menor que el 3% de la dosis de TEMODAL®. El metabolismo mediado por Citocromo P450 (CYP450) evaluado mediante la medición de los niveles de TMA no contribuyeron significativamente a la depuración plasmática de TEMODAL®, por lo tanto la depuración de TEMODAL® no deberá verse afectada en un grado clínicamente significativo por la interacción con medicamentos ni tampoco la administración de TEMODAL® altera el metabolismo de otros fármacos.

El análisis de la población basado en los datos farmacocinéticos obtenidos con TEMODAL®, reveló que la depuración plasmática de la droga fue independiente de la edad, la función renal, la función hepática, o el consumo de tabaco o el uso de dexametasona, proclorperazina, fenitoina, carbamazepina, ondansetron, agonistas de los receptores H<sub>2</sub> o fenobarbital. La depuración de TEMODAL® estuvo significativamente relacionada con la tamaño corporal y más estrechamente relacionada con el área de superficie corporal. Las mujeres tuvieron una estadísticamente significativa, pero no clínicamente significativa, menor depuración que los pacientes masculinos.

#### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

##### Pacientes adultos con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme:

**Fase concomitante:** TEMODAL® se administra por vía oral a la dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>, una vez por día, durante 42 días, en forma concomitante con la radioterapia (60 Gy administrados en 30 sesiones), seguido de 6 ciclos de TEMODAL® como terapia adyuvante. No se recomiendan las reducciones de la dosis; no obstante, puede haber interrupciones del medicamento basadas en la tolerancia del paciente. Una vez transcurridos los 42 días del periodo de tratamiento concomitante la dosis de TEMODAL® puede continuarse hasta los 49 días si se cumplen todas las condiciones siguientes: recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ , toxicidad no hematológica según los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC)  $\leq$  Grado 1 (excepto en caso de alopecia, náuseas y vómitos). Durante el tratamiento debe obtenerse un hemograma completo cada semana. La administración de TEMODAL® debe interrumpirse o discontinuarse durante la fase concomitante de acuerdo con los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica mencionados en la Tabla 1.

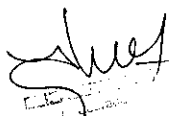
Tabla 1. Interrupción o discontinuación de la administración de TEMODAL® (TMZ) durante la fase concomitante de Radioterapia y TEMODAL®

| Toxicidad   | Interrupción de TMZ <sup>(1)</sup> | Discontinuación de TMZ |
|---|------------------------------------|------------------------|
| Recuento absoluto de neutrófilos  | $\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/L$ | $< 0,5 \times 10^9/L$  |
| Recuento de plaquetas   | $\geq 10$ y $< 100 \times 10^9/L$  | $< 10 \times 10^9/L$   |
| CTC de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas y vómitos) | CTC Grado 2                        | CTC Grado 3 ó 4        |

<sup>(1)</sup> El tratamiento con TMZ en la fase concomitante puede continuarse si se cumplen todas las condiciones siguientes: recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ , toxicidad no hematológica según los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC)  $\leq$  Grado 1 (excepto en caso de alopecia, náuseas y vómitos).

TMZ = TEMODAL®; CTC = Criterios Comunes de Toxicidad.

**Fase Adyuvante:** Cuatro semanas después de haber completado la fase de TEMODAL® + Radioterapia, se administra TEMODAL® durante un período adicional de 6 ciclos como tratamiento adyuvante. La dosis en el Ciclo 1 (adyuvante) es de 150 mg/m<sup>2</sup>, una vez por día, durante 5 días, 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  $\leq 2$  (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos es  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y el recuento de plaquetas es  $\geq 100 \times 10^9/L$ . 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.


  
 SCHERING-PLOUGH S.A.  
 ALFREDO J. BOCCARDO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

Tabla 2. Niveles de desificación 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 TMZ en un nivel <sup>(a)</sup> | Discontinuar TMZ               |
|--|--|--------------------------------|
| 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>     |

<sup>(a)</sup> Los niveles de dosis de TMZ se indican en la Tabla 2.

<sup>(b)</sup> TMZ 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.

TMZ = TEMODAL®; CTC = Criterios Comunes de Toxicidad.

**Pacientes adultos con glioma progresivo o recurrente:** 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, en ciclos de 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  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , y el recuento de plaquetas sea  $\geq 100 \times 10^9/L$ , 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.

**Pacientes pediátricos con glioma progresivo o recurrente:** 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.

**Forma de administración:** Las cápsulas de TEMODAL® pueden ser administradas independientemente de las comidas; sin embargo, la administración una hora antes de una comida puede ayudar a reducir las náuseas. Se puede administrar terapia antiemética antes o después de la administración de TEMODAL®.

Las cápsulas de TEMODAL® no deben abrirse ni masticarse, sino que deben tragarse enteras con un vaso de agua. Si una cápsula se daña, evitar el contacto del polvo con la piel o las mucosas. En caso de contacto con el polvo, las manos deben ser lavadas.

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

#### CONTRAINDICACIONES

TEMODAL® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes o a la dacarbacina (DTIC).

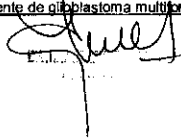
TEMODAL® está contraindicado durante el embarazo (ver USO DURANTE EL EMPARAZO) o la lactancia.

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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 carinii*. Por lo tanto, está indicada la profilaxis contra *Pneumocystis carinii* en todos los pacientes que reciban en forma concomitante TEMODAL® y radioterapia en un régimen de 42 días (con un máximo de 49 días). Cuando la temozolomida se administra durante un régimen posológico prolongado, la ocurrencia de neumonía por *Pneumocystis carinii* pueda ser mayor. No obstante, todos los pacientes tratados con temozolomida, particularmente aquellos que reciben esteroides, deben ser observados cuidadosamente en lo que se refiere al desarrollo de neumonía por *Pneumocystis carinii*, independientemente del régimen.

**Terapia antiemética:** Las náuseas y los vómitos se asocian muy comúnmente con la administración de TEMODAL®, a continuación se proporcionan lineamientos:

**Pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme:**

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.601

4538



**Schering-Plough**

– se recomienda la profilaxis antiemética antes de la dosis inicial del TEMODAL® administrado en forma concomitante;

– se recomienda enérgicamente la profilaxis antiemética durante la fase adyuvante.

Pacientes con glioma maligno progresivo o recurrente: Los pacientes que presenten vómitos severos (Grado 3 ó 4) en los ciclos previos de tratamiento pueden requerir terapia antiemética.

**Parámetros de laboratorio para la modificación de la dosis en glioma maligno progresivo o recurrente**: Previo a la administración de la dosis, se deberá cumplir con los siguientes parámetros de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos (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  $100 \text{ mg/m}^2$ .

**Efectos sobre la función renal**: la función renal determinada por estimación de la depuración de creatinina no afectó la depuración de TEMODAL®.

**Efectos sobre la función hepática**: no se observaron tendencias cuando la depuración de TEMODAL® fue contrastada contra parámetros individuales de función hepática. Esto incluye seroalbumina bovina y proteínas totales así como indicadores de enfermedad hepatocelular tales como fosfatasa alcalina, TGO, TGP y bilirrubina. La farmacocinética de la temozolomida en pacientes con enfermedad hepática de leve a moderada (Child-Pugh Clase I - II) fueron similares a los observados en pacientes sin enfermedad hepática. La farmacocinética no está bien definida en pacientes con insuficiencia hepática severa. En base a la farmacocinética de la temozolomida, no son necesarias reducciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

**Uso en pediatría**: No se dispone de experiencia clínica con el empleo de TEMODAL® en niños menores de 3 años.

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

**Uso durante el embarazo y lactancia**: En los ensayos preclínicos, realizados en ratas y conejos que recibieron  $150 \text{ mg/m}^2$ , se demostró teratogenicidad y/o toxicidad fetal. No se dispone de estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, TEMODAL® podrá ser usado durante la gestación solo si los potenciales beneficios justifican los potenciales riesgos para el feto. Mujeres en edad fértil deberán ser advertidas de evitar el embarazo mientras reciban terapia con TEMODAL®. Si es necesario considerar el empleo del fármaco durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada mientras recibe terapia con TEMODAL®, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

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®.

Los efectos en los testículos en ratas y perros sugieren una fuerte posibilidad de otros efectos reproductivos como infertilidad y posiblemente efectos retardados en la descendencia que resulta en daño genético a las células germinales (una mutación en las células germinales que pueden ser transmitidas a la descendencia puede ser posible). Teniendo en cuenta que varios estudios indicaron toxicidad testicular, debe ser utilizado un método anticonceptivo eficaz tanto por pacientes de sexo masculino como femenino que estén tomando TEMODAL®.

Considerando que la temozolomida es rápidamente convertida en MTIC, su potencial tumorigénico no es inesperado. Esto es consistente con lo que ha sido observado con otros agentes alquilantes incluyendo aquellos que producen MTIC. El potencial oncogénico general de la temozolomida en ratas parece ser especie-específico y no significativamente diferente de otras drogas citotóxicas.

**Interacciones medicamentosas**: En un estudio randomizado, abierto doblemente cruzado, los pacientes con cáncer recibieron TEMODAL®  $150 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  con y sin tratamiento concomitante con ranitidina. No se observaron cambios en la farmacocinética de TEMODAL® o MTIC debido a la ranitidina y un incremento en el pH gástrico.

La administración de TEMODAL® con los alimentos generó una estadísticamente significativa disminución del 33% de la  $C_{max}$ , un retraso en  $T_{max}$ , y una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del 9% del área bajo la curva (AUC<sub>0-24</sub>). Como la actividad de TEMODAL® está relacionada con el área bajo la curva (AUC) más que con las concentraciones pico máximas, el efecto de los alimentos no se considera de importancia clínica.

La administración concomitante de dexametasona, proclorperazina, fenitoina, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H2 o fenobarbital, no alteró la depuración de TEMODAL®. La coadministración de ácido valproico estuvo asociada con una disminución pequeña, pero estadísticamente significativa, de la depuración de temozolomida.

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

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCAROO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 10.601



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

#### REACCIONES ADVERSAS

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

| Tabla 4. TEMODAL® (TMZ) y Radioterapia: Eventos adversos emergentes del tratamiento durante la fase concomitante y adyuvante |  |  |
|--|--|--|
| Muy frecuentes (> 1/10); Frecuentes (> 1/100, < 1/10); Raros (> 1/1.000, < 1/100)  |  |  |
| CIOMS III  |  |  |
| Sistema corporal   | TMZ + Radioterapia Concomitante<br>n = 288(*)  | Tratamiento adyuvante con TMZ<br>n = 224   |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>   |  |  |
| Frecuentes:  | Candidiasis oral, herpes simple, infección, faringitis, infección de las heridas.  | Candidiasis oral, infección  |
| Raros:   |  | Herpes simple, herpes zoster, síntomas de tipo gripal.   |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>   |  |  |
| Frecuentes:  | Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia.  | Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia.   |
| Raros:   | Anemia, neutropenia febril.  | Linfopenia, petequias.   |
| <b>Trastornos endocrinos</b>   |  |  |
| Raros:   | Síndrome cushingoide.  | Síndrome cushingoide.  |
| <b>Trastornos metabólicos y de la nutrición</b>  |  |  |
| Muy frecuentes:  | Anorexia.  | Anorexia.  |
| Frecuentes:  | Hiper glucemia, disminución de peso.   | Disminución de peso.   |
| Raros:   | Hipokalemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso.  | Hiper glucemia, aumento de peso.   |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>  |  |  |
| Frecuentes:  | Ansiedad, labilidad emocional, insomnio.   | Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio.  |
| Raros:   | Agitación, apatía, trastornos de conducta, depresión, alucinaciones.   | Alucinaciones, amnesia.  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>   |  |  |
| 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, temblor. | Mareos, afasia, trastornos del equilibrio, trastornos de la concentración, confusión, disfasia, hemiparesia, trastornos de la memoria, trastornos neurológicos no especificados, neuropatía periférica, parestesias, somnolencia, trastornos del habla, temblor. |
| Raros:   | Ataxia, trastornos cognitivos, disfasia, trastornos extrapiramidales, marcha anormal, hemiparesia, hiperestesia, hipoestesia, trastornos neurológicos no especificados, neuropatía periférica, estado epiléptico.                | Ataxia, coordinación anormal, marcha anormal, hemiplejía, hiperestesia, trastornos sensoriales.  |
| <b>Trastornos oculares</b>   |  |  |
| Frecuentes:  | Visión borrosa.  | Visión borrosa, diplopía, defectos del campovisual.  |
| Raros:   | Dolor ocular, hemianopsia, trastornos de la visión, disminución de la agudeza visual, defectos del campo visual.   | Dolor ocular, sequedad de los ojos, disminución de la agudeza visual.  |
| <b>Trastornos de la audición y del equilibrio</b>  |  |  |
| Frecuentes:  | Trastornos auditivos.  | Trastornos auditivos, tinnitus.  |
| Raros:   | Otalgia, hiperacusia, tinnitus, otitis media.  | Sordera, otalgia, vértigo.   |
| <b>Trastornos cardíacos</b>  |  |  |
| Raros:   | Palpitaciones.   |  |
| <b>Trastornos vasculares</b>   |  |  |
| Frecuentes:  | Edema, edema de las piernas, hemorragia.   | Edema de las piernas, hemorragia, trombosis venosa profunda.   |
| Raros:   | Hipertensión, hemorragia cerebral.   | Edema, edema periférico, embolismo pulmonar.   |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>   |  |  |
| Frecuentes:  | Tos, disnea.   | Tos, disnea.   |
| Raros:   | Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal.  | Neumonía, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis.   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>   |  |  |





**Tabla 4. TEMODAL® (TMZ) y Radioterapia: Eventos adversos emergentes del tratamiento durante la fase concomitante y adyuvante**  
 Muy frecuentes (> 1/10); Frecuentes (> 1/100, < 1/10); Raros (> 1/1.000, < 1/100)  
 CIOMS III

| Sistema corporal   | TMZ + Radioterapia Concomitante<br>n = 288(*)   | Tratamiento adyuvante con TMZ<br>n = 224   |
|--|---|--|
| 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. |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo</b>             |   |  |
| 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.  |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>             |   |  |
| Frecuentes:  | Artralgia, debilidad muscular   | Artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, debilidad muscular.  |
| Raros:   | Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, miopatía.  | Dolor de espalda, miopatía.  |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                    |   |  |
| Frecuentes:  | Polaquiuria, incontinencia urinaria.  | Incontinencia urinaria.  |
| Raros:   |   | Disuria.   |
| <b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</b>                   |   |  |
| Raros:   | Impotencia.   | Amenorrea, dolor en las mamas, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis.  |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</b> |   |  |
| 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, alteración del gusto.    |
| <b>Alteraciones de laboratorio</b>                                       |   |  |
| 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 limitante de la dosis 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:** 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 la limitante de la dosis de exposición, y ocurrió en el 9% de los pacientes. Fueron reportados anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia y pancitopenia. La mielosupresión fue predecible (normalmente en los primeros ciclos, alcanzando el nadir entre los Días 21 y 28), y la recuperación fue rápida, usualmente en el lapso de 1 - 2 semanas. No se observaron evidencias de mielosupresión acumulativa.

Otros efectos adversos informados frecuentemente incluyeron fatiga (22%), constipación (17%) y cefalea (14%). También se reportaron anorexia (11%), diarrea (8%), erupción cutánea, fiebre, astenia y somnolencia (6% cada uno). Menos comúnmente (2% a 5%), y en orden decreciente de frecuencia, se comunicaron dolor abdominal, dolor, mareos, pérdida de peso, malestar, disnea, alopecia, escalofríos, prurito, dispepsia, alteración del gusto, parestesias y pitecúas.

En un análisis de la población basado en datos farmacocinéticos obtenidos de ensayos clínicos estuvieron disponibles los recuentos de neutrófilos más bajos de 101 mujeres y 169 hombres, y los recuentos de plaquetas más bajos de 110 mujeres y 174 hombres. Se observaron mayores tasas de neutropenia Grado 4 (ANC < 500 células/µL), 12% versus 5%, y de trombocitopenia (< 20000 células/µL), 9% versus 3%, en las mujeres en comparación con los hombres en el primer ciclo de tratamiento. En los datos de un grupo de 400 pacientes con glioma recurrente, la neutropenia Grado 4 tuvo lugar en el 8%

SCHERING-PLOUGH S.A.  
 ALFREDO J. BOCCARDO  
 DIRECTOR TÉCNICO

4 5 3 8



de las mujeres versus el 4% de los hombres, y la trombocitopenia Grado 4 en el 8% de las mujeres versus el 3% de los hombres en el primer ciclo de tratamiento. En un estudio de 288 pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme, la neutropenia Grado 4 ocurrió en el 3% de las mujeres versus el 0% de los hombres, y la trombocitopenia Grado 4 en el 1% de las mujeres versus el 0% de los hombres en el primer ciclo de tratamiento.

**Experiencia post-comercialización:** Durante la comercialización de TEMODAL® muy raramente se han observado casos de eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y reacciones alérgicas, incluida anafilaxia. Han sido reportados casos de hepatotoxicidad incluyendo elevación de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, colestasis y hepatitis.

También han sido reportados raros casos de infecciones oportunistas, incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii*. Casos de pneumonitis intersticial/pneumonitis han sido reportados.

Se han informado muy raros casos de síndrome mielodisplásico y enfermedades malignas secundarias, incluyendo leucemia mieloide, en pacientes tratados con regímenes conteniendo TEMODAL®. Muy raramente se ha comunicado pancitopenia prolongada, la que puede resultar en anemia aplásica.

#### **SOBREDOSIS**

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; 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 y 20 cápsulas. Conservar a temperatura entre 2°C y 30°C.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.656.

Elaborado por University of Iowa, College of Pharmacy, 115 South Grand Avenue, Iowa City, Iowa 52242, EEUU.

Alternativamente por Schering-Plough Products, Las Piedras Operations, PO Box K-1779, Las Piedras, PR 00771, Puerto Rico y Orion Pharma, Tengströmminkatu 6-8, Fin-20360 Turku, Finlandia.

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

SCHERING-PLOUGH S.A. Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Fecha última revisión:.....

SCHERING-PLOUGH S.A.  
ALFREDO J. BOCCARDO  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.501