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

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 1926

BUENOS AIRES, 27 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000942-14-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING-PLOUGH CORPORATION EE.UU., representada en el país por SCHERING-PLOUGH S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TEMODAL / TEMOZOLOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, 5 mg - 20 mg - 100 mg - 140 mg - 180 mg - 250 mg y POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 2,5 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 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 Nº 4/13.

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

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 189 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TEMODAL / TEMOZOLOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, 5 mg - 20 mg - 100 mg - 140 mg - 180 mg - 250 mg y POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 2,5 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 47.656 y Disposición Nº 0509/99, propiedad de la firma SCHERING-PLOUGH CORPORATION EE.UU., representada en el país por SCHERING-PLOUGH S.A., cuyos textos constan de fojas 109 a 126, 133 a 150 y 157 a 174, para los prospectos y de fojas 127 a 132, 151 a 156 y 175 a 180, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0509/99 los prospectos autorizados por las fojas 109 a 126 y la información para el paciente autorizada por las fojas 127 a 132, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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 Nº 47.656 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000942-14-4

DISPOSICIÓN Nº 1 926

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 1.926 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 47.656 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SCHERING-PLOUGH CORPORATION EE.UU., 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, 5 mg – 20 mg – 100 mg – 140 mg – 180 mg – 250 mg y POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 2,5 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0509/99.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7421/13.-	Prospectos de fs. 109 a 126, 133 a 150 y 157 a 174, corresponde desglosar de fs. 109 a 126. Información para el paciente de fs. 127 a 132, 151 a 156 y 175 a 180, corresponde desglosar de fs. 127 a 132.----------

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 EE.UU., 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...27 MAR 2014.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-000942-14-4

DISPOSICIÓN Nº 1 926

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

926

A.N.M.A.T. FOLIO 168 MESA DE ENTRADAS

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.

Temoda® 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.

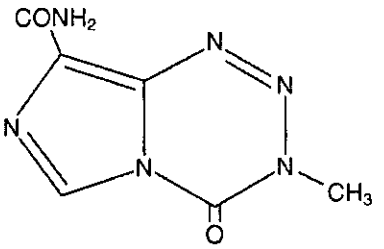
José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13.491

1926

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:



ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente alquilante imidazotetracénico con actividad antitumoral.

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

INDICACIONES

- TEMODAL® está indicado en el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme concomitantemente con la radioterapia y posteriormente como terapia adyuvante.
- TEMODAL® 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.
- 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^6, ocurriendo también una alquilación adicional en posición N^7. 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 ^{14}C-TEMODAL®, la excreción fecal promedio de ^{14}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

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

y en paciente pediátricos después de una única dosis de TEMODAL® varía entre los 0.35-0.63 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.

TEMODAL® ha demostrado una baja unión a las proteínas plasmáticas (12% a 16%), 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 ^{14}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 significantemente 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® alterar 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, fenitoína, carbamazepina, ondansetron, agonistas de los receptores H2 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.

Poblaciones especiales

El análisis de la farmacocinética basada en la población de temozolomida revelo que el aclaramiento de temozolomida en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético diferente, 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^2 por ciclo en niños y en adultos.

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

1 926

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^2, 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 período de tratamiento concomitante la dosis de **TEMODAL®** puede continuarse hasta los 49 días si se cumplen todas las condiciones siguientes: recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,5 x 10^9/L, recuento de plaquetas ≥ 100 x 10^9/L, toxicidad no hematológica según los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) ≤ Grado 1 (excepto en caso de alopecia, náuseas y vómitos). Durante el tratamiento debe obtenerse un hemograma completo cada semana. La administración de **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® (TEMOZOLOMIDA) durante la fase concomitante de Radioterapia y TEMODAL®

Toxicidad	Interrupción de TEMOZOLOMIDA [a]	Discontinuación de TEMOZOLOMIDA
Recuento absoluto de neutrófilos	≥ 0,5 y < 1,5 x 10^9/L	< 0,5 x 10^9/L
Recuento de plaquetas	≥ 10 y < 100 x 10^9/L	< 10 x 10^9/L
CTC de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 ó 4

(a) El tratamiento con temozolomida en la fase concomitante puede continuarse si se cumplen todas las condiciones siguientes: recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,5 x 10^9/L, recuento de plaquetas ≥ 100 x 10^9/L, toxicidad no hematológica según los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) ≤ Grado 1 (excepto en caso de alopecia, náuseas y vómitos).

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

Fase Adyuvante (Monoterapia):

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^2, 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^2 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 10^9/L y el recuento de plaquetas es ≥ 100 x 10^9/L. Si la dosis no fue incrementada en el Ciclo 2, no debe ser aumentada en los ciclos subsiguientes. La dosificación se

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

1926

mantiene en 200 mg/m^2 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^2/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 [(a)]	Discontinuar TEMOZOLOMIDA
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10^9/L	Ver nota al pie [(b)]
Recuento de plaquetas	< 50 x 10^9/L	Ver nota al pie [(b)]
CTC de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas, vómitos)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 [(b)]

(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/m2 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 con glioma progresivo o recurrente, o melanoma maligno: En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TEMODAL® Cápsulas se administra por vía oral, a la dosis de 200 mg/m^2, 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^2, una vez por día, la que deberá incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m^2 diarios, siempre que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) sea ≥ 1,5 x 10^9/L, y el recuento de plaquetas sea ≥ 100 x 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.

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

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^2, 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^2, una vez por día, durante cinco días, la que deberá aumentarse a 200 mg/m^2, una vez por día, durante 5 días en el ciclo siguiente, en caso de no presentarse toxicidad.

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.

Forma de administración

Temodal® Cápsulas

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.

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13.[illegible]

M.A.T. MESA DE ENTRADAS 15

Temoda® 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

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

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

TEMODAL® está contraindicado en pacientes con mielosupresión grave.

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13.491

1926

FOLIO 16 MESA DE ENTRADAS

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Neumonia por Pneumocystis carinii

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* puede ser mayor. No obstante, todos los pacientes tratados con temozolomida, particularmente aquellos que reciben esteroides, deben ser observados cuidadosamente en lo que se refiere al desarrollo de neumonía por *Pneumocystis carinii*, independientemente del régimen.

Neoplasias malignas

También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

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.

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:

– 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, o melanoma maligno: Previo a la administración de la dosis, se deberá cumplir con los siguientes parámetros de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos (ANC) ≥ 1,5 x 10^9/L y recuento de plaquetas ≥ 100 x 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 x 10^9/L y el recuento de plaquetas exceda de 100 x 109/L. Si durante cualquier ciclo el ANC cae a < 1,0 x 10^9/ L, o el recuento de plaquetas es < 50 x 10^9/L, al siguiente ciclo se deberá reducir la dosis en un nivel. Los niveles de dosis incluyen 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 y 200 mg/m^2. La menor dosis recomendada es 100 mg/m^2.

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA BAZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

1926

FOLIO 117 MESA DE ENTRADAS

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 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.
Ha sido reportado muy raramente daño hepático, incluyendo falla hepática mortal, en pacientes tratados con temozolamida. Se deben realizar los ensayos de función hepática basal de forma previa al comienzo del tratamiento. Si es anormal, el médico debe evaluar el beneficio / riesgo antes de iniciar la temozolomida incluyendo el potencial de una insuficiencia hepática fatal. Para los pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días las pruebas de funcionalidad hepática se deben repetir a mitad de camino durante este ciclo. Para todos los pacientes, las pruebas de función hepática deben ser revisadas después de cada ciclo de tratamiento. Para los pacientes con alteraciones de la función hepática significativa, 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.

Uso en pediatría: No se dispone de experiencia clínica con el empleo de TEMODAL® en niños menores de 3 años. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada.

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

Pacientes varones: Debe advertirse a los hombres que vayan a ser tratados con temozolomida que eviten dejar embarazada a su pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento.

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: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede alterarse en pacientes tratados con temozolomida debido a la fatiga y somnolencia.

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

1 926

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

En los ensayos preclínicos, realizados en ratas y conejos que recibieron 150 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.

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®.

Fertilidad masculina

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 Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

En un estudio randomizado, abierto doblemente cruzado, los pacientes con cáncer recibieron TEMODAL® 150 mg/m^2/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_{0-24}). 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, fenitoína, 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.

REACCIONES ADVERSAS

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

1 926

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 nuevo 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 nuevo diagnóstico que recibieron monoterapia, y se notificó sarpullido muy frecuentemente en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico que recibieron temozolomida en combinación con RT y también en monoterapia, y se notificó frecuentemente en glioma recurrente. La mayoría de las alteraciones de parámetros hematológicos se notificaron, según lo esperado, como frecuentes o muy frecuentes en ambas indicaciones (Tabla 4); después de cada tabla se recogen las frecuencias relativas a los parámetros de laboratorio de grados 3 y 4.

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 (≥ 1/10); Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10); Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100). 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 Muy frecuentes (> 1/10); Frecuentes (> 1/100, < 1/10); Raros (> 1/1.000, < 1/100) CIOMS III		
Sistema corporal	**TEMOZOLOMIDA + Radioterapia Concomitante n = 288(*)**	**Tratamiento adyuvante con TEMOZOLOMIDA n = 224**
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes:	Candidiasis oral, herpes simple, infección, faringitis, infección de las heridas.	Candidiasis oral, infección
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.

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

Tabla 4. TEMODAL® (TEMOZOLOMIDA) 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	**TEMOZOLOMIDA + Radioterapia Concomitante n = 288*(*)***	**Tratamiento adyuvante con TEMOZOLOMIDA n = 224**
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, 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,	Ataxia, coordinación anormal, marcha anormal, hemiplejía, hiperestesia, trastornos sensoriales.

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

Tabla 4. TEMODAL® (TEMOZOLOMIDA) 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	**TEMOZOLOMIDA + Radioterapia Concomitante n = 288(*)**	**Tratamiento adyuvante con TEMOZOLOMIDA n = 224**
	trastornos neurológicos no especificados, neuropatía periférica, estado epiléptico.	
Trastornos oculares		
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.
Trastornos de la audición y del equilibrio		
Frecuentes:	Trastornos auditivos.	Trastornos auditivos, tinnitus.
Raros:	Otalgia, hiperacusia, tinnitus, otitis media.	Sordera, otalgia, vértigo.
Trastornos cardíacos		
Raros:	Palpitaciones.	
Trastornos vasculares		
Frecuentes:	Edema, edema de las piernas, hemorragia.	Edema de las piernas, hemorragia, trombosis venosa profunda.
Raros:	Hipertensión, hemorragia cerebral.	Edema, edema periférico, embolismo pulmonar.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Frecuentes:	Tos, disnea.	Tos, disnea.
Raros:	Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal.	Neumonía, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis.
Trastornos gastrointestinales		

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

4 9 2 6

Tabla 4. TEMODAL® (TEMOZOLOMIDA) 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	**TEMOZOLOMIDA + Radioterapia Concomitante n = 288*(*)***	**Tratamiento adyuvante con TEMOZOLOMIDA 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.
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

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 49

Tabla 4. TEMODAL® (TEMOZOLOMIDA) 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	**TEMOZOLOMIDA + Radioterapia Concomitante n = 288(*)**	**Tratamiento adyuvante con TEMOZOLOMIDA n = 224**
		mamas, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis.
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		
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.
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 limitante de la dosis para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido TEMODAL®. Cuando las anormalidades 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 anormalidades de los neutrófilos Grado 3 ó Grado 4, incluyendo eventos neutropénicos. En el 14% de los pacientes que recibieron TEMODAL® se observaron anormalidades plaquetarias Grado 3 ó Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos.

Efectos adversos en pacientes adultos con glioma maligno progresivo o recurrente, 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

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

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, leuciopenia, 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 petequias.

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% 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 y fibrosis pulmonar 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 aplástica.

Ha sido reportado muy raramente daño hepático, incluyendo falla hepática mortal (Ver Advertencias y Precauciones)

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1000 y 1250 mg/m^2 (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

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

1 926

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 SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:
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 entre 2°C y 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 8ºC, 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. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

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

Schering Plough S.A. Av. San Martín 1750, Florida, Prov. de Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Ángel Mauro Sacramone

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

1 926

TEMODAL® Cápsulas

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

TEMODAL® I.V.

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

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

Fecha última revisión:__/__/__

S-CCDS-MK7365-MTL-062013

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA B ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

1926

Información Para El Paciente Acerca de TEMODAL®

Por favor, lea este prospecto cuidadosamente antes que usted comience a tomar su medicamento, aun 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.

¿Qué es TEMODAL?

TEMODAL (temozolomida) es un medicamento de venta con receta utilizado para tratar pacientes con ciertos cánceres de cerebro y ciertos casos de melanoma. TEMODAL bloquea el crecimiento de las células, en especial de aquellas que crecen rápidamente, como las células cancerosas. TEMODAL puede reducir el tamaño de ciertos tumores cerebrales en algunos pacientes.

Se ignora si TEMODAL es seguro y efectivo en niños menores a 3 años.

¿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.

¿Qué es lo más importante que debo saber sobre TEMODAL?

TEMODAL puede causar defectos de nacimiento. Los pacientes de ambos sexos que tomen TEMODAL deben utilizar un método efectivo de control de la natalidad. Las pacientes mujeres y las parejas femeninas de pacientes varones deben evitar el embarazo mientras los pacientes estén tomando TEMODAL.

Para más información acerca de los efectos colaterales vea la sección "¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de TEMODAL?"

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

A.N.M.A.T. FOLIO 128 MESA DE ENTRADAS

TEMODAL Cápsulas:

- Tome las cápsulas de TEMODAL exactamente como se le indique.
- TEMODAL Cápsulas se expende en potencias diferentes. Cada potencia tiene una tapa de diferente color. Su médico podría indicarle más de una potencia de TEMODAL Cápsulas, de manera que es importante que entienda cómo debe tomar su medicamento correctamente. Asegúrese de comprender cuántas cápsulas debe tomar cada día de tratamiento y las potencias adecuadas. Esto puede variar cada vez que comience un nuevo ciclo.
- Consulte a su médico antes de tomar su dosis si tiene dudas sobre la cantidad que debe tomar. Esto ayudará a prevenir que tome demasiado TEMODAL y disminuirá la probabilidad de experimentar efectos colaterales serios.
- Tome cada dosis diaria de TEMODAL Cápsulas de una vez, con un vaso de agua.
- **Trague las cápsulas de TEMODAL enteras. No las mastique ni las abra o fragmente su contenido.** Si las cápsulas de TEMODAL se abrieran o dañaran accidentalmente, tenga cuidado de no inhalar el polvo contenido en ellas y evite su contacto con la piel o las membranas mucosas (por ejemplo, de su nariz o boca). Si se produjera contacto con cualquiera de ellas, enjuáguelas con agua.
- Si vomitara las cápsulas de TEMODAL, no tome otra dosis. Espere y tome la siguiente dosis planeada.
- Su cuerpo utiliza mejor el medicamento si lo toma a la misma hora cada día en relación con una comida.
- Para disminuir las náuseas, trate de tomar TEMODAL con el estómago vacío o antes de acostarse. Su médico podrá recetarle un medicamento para prevenir o tratar las náuseas u otros medicamentos para aliviar los efectos colaterales de TEMODAL.
- Consulte a su médico regularmente para controlar su progreso. Su médico lo examinará en busca de efectos colaterales que podrían pasar desapercibidos por usted.
- Si saltea una dosis de TEMODAL, converse con su médico y solicítele instrucciones sobre la hora en la que deberá tomar su dosis siguiente de TEMODAL.
- Comuníquese inmediatamente con su médico si toma una cantidad de TEMODAL mayor que la indicada. Es importante que no tome una cantidad de TEMODAL mayor que la que se le ha indicado.

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

1 926

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.

A.N.M.A.T. FOLIO 178 MESA DE ENTRADAS

¿Quién no debe tomar TEMODAL?

No tome TEMODAL si:

- ha experimentado reacciones alérgicas a dacarbazina (DTIC), otro medicamento contra el cáncer.
- ha experimentado una erupción con picazón o una reacción alérgica severa, como por ejemplo, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, la garganta o la lengua o alguna reacción cutánea severa contra TEMODAL o cualquiera de sus componentes. Si tiene alguna duda, consulte a su médico. Vea al final de este prospecto la lista de componentes de TEMODAL.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar TEMODAL?

Informe a su médico todas las afecciones que padezca, incluyendo:

- Si usted es alérgico a dacarbazina (DTIC) o ha experimentado una reacción alérgica severa contra TEMODEAL. Vea **"¿Quién no debe tomar TEMODAL?"**
- Si tiene problemas renales.
- Si tiene problemas en el hígado.
- Si está embarazada. Vea "¿Qué es lo más importante que debo saber sobre TEMODAL?"
- Si está amamantando. Se ignora si TEMODAL pasa a la leche humana. Usted debe decidir junto con su médico si amamantará o si tomará TEMODAL. No debe hacer ambas cosas sin consultar son su médico.

Uso en niños

Se desconoce si TEMODAL es seguro y efectivo en niños menores a 3 años.

Uso en el embarazo y la lactancia

Informe a su médico si:

- Está embarazada o planea quedar embarazada.
- Está amamantando o planea amamantar.

Las pacientes mujeres y las parejas femeninas de pacientes varones deben evitar el embarazo mientras los pacientes estén tomando TEMODAL. Vea **"¿Qué es lo más importante que debo saber sobre TEMODAL?"**

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA B ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

1926

¿Puedo tomar TEMODAL con otros medicamentos?

Informe a su médico todos los medicamentos que esté tomando, incluyendo aquellos de venta libre y los recetados, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Especialmente debe notificar a su médico si toma un medicamento que contiene ácido valproico.

Conozca los medicamentos que esté tomando. Confeccione una lista con sus nombres y muéstrela a su médico o farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

¿Podré manejar u operar maquinarias mientras utilice TEMODAL?

No maneje u opera maquinarias hasta que sepa cómo reacciona a TEMODAL. La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede alterarse en pacientes tratados con temozolomida debido a la fatiga y somnolencia.

¿Cómo debo tomar TEMODAL?

TEMODAL puede tomarse por vía oral como una cápsula en su domicilio o podrá recibirlo por vía inyectable en una vena (intravenoso). Su médico decidirá cuál es la mejor forma de administrarle TEMODAL.

Existen dos esquemas de dosificación comunes para tomar TEMODAL:

1. Algunas personas toman TEMODAL 42 días seguidos (posiblemente 49 días según los efectos colaterales) con radioterapia. Este es un ciclo de tratamiento. Después de esto, podrá recibir tratamiento de "mantenimiento". Su médico podrá indicarle 6 ciclos más de TEMODAL. Para cada uno de ellos, tomará TEMODAL una vez por día por 5 días seguidos y luego lo suspenderá por los 23 días siguientes. Este es un ciclo de mantenimiento de 28 días.
2. Otra forma de tomar TEMODAL es tomarlo diariamente por 5 días seguidos solamente y luego suspenderlo por los 23 días siguientes. Este es un ciclo de tratamiento (28 días). Su médico observará su evolución con TEMODAL y decidirá durante cuánto tiempo deberá tomarlo. Podría tomar TEMODAL hasta que su tumor empeore o posiblemente hasta por 2 años.

- Su dosis se basa en su talla y su peso y la cantidad de ciclos de tratamiento dependerá de su respuesta y de su tolerancia al tratamiento.

- Su médico podría modificar su esquema de tratamiento según cómo lo tolere.

- Si su médico le indica un régimen de tratamiento distinto a la información contenida en este prospecto, asegúrese de cumplir las instrucciones específicas que le indique su médico.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si usted toma más 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 siguientes centros toxicológicos:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.
- HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777.

José Merone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

1 926

¿Qué debo hacer si salteo una dosis?

Si saltea una dosis o vomita después de tomar el medicamento, comuníquese con su médico para recibir las instrucciones correspondientes.

¿Cuáles son los efectos indeseables de TEMODAL?

Como todos los medicamentos, TEMODAL puede tener efectos indeseables o inesperados, llamados efectos colaterales.

Comuníquese con su médico de inmediato si presenta una reacción alérgica severa (que puede incluir ronchas, sibilancias [silbidos en el pecho] o algún otro tipo de dificultad para respirar).

Los efectos colaterales frecuentes de TEMODAL durante el tratamiento concomitante y de mantenimiento, en orden de frecuencia decreciente incluyen: caída del cabello, fatiga, náuseas (sensación de malestar), vómitos, pérdida de apetito o descenso de peso, estreñimiento, dolor de cabeza, erupción, diarrea, visión borrosa, anemia (disminución de los glóbulos rojos de la sangre), fiebre, debilidad muscular y somnolencia.

El tratamiento con TEMODAL puede causar disminución de cierto tipo de células de la sangre. Por esta razón usted podría presentar moretones o sangrado, anemia, fiebre y/o disminución de la resistencia a las infecciones. La disminución de las células de la sangre suele ser transitoria, pero en algunos casos puede ser prolongada y conducir al desarrollo de una forma muy severa de anemia (anemia aplásica) que puede ser potencialmente fatal. Su médico le hará exámenes sanguíneos regularmente para identificar cualquier cambio y decidirá si se necesita algún tratamiento específico. En algunos casos, podría reducirse o discontinuar la dosis de TEMODAL.

Si usted está recibiendo TEMODAL en el regimen de 42 días, en combinación con radioterapia, su médico también le recetará un medicamento para ayudar a prevenir una forma grave de neumonía llamada neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC).

Los eventos adversos menos frecuentes, en orden de frecuencia decreciente, incluyen: convulsiones, inflamación de la boca, lesiones por radiación, mareos, cambios en el sentido del gusto, valores sanguíneos anormales, respiración agitada, confusión / alteración de la memoria, picazón, reacción alérgica, insomnio, dolor, dolor en las articulaciones, sequedad o enrojecimiento de la piel, alteración del habla, temblor, infección, elevación del azúcar en la sangre, ansiedad, depresión, labilidad emocional y sensación de hormigueo.

Se han observado casos de erupción con hinchazón, que puede afectar las palmas de las manos y las plantas de los pies. Informe a su médico si le sucediera algo así.

Se observaron casos de efectos colaterales pulmonares con TEMODAL. Los pacientes generalmente se presentan con respiración agitada y tos. . Informe a su médico si notara alguno de estos síntomas.

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

Las siguientes manifestaciones también se pueden producir con TEMODAL IV: dolor, irritación, picazón, calor, hinchazón o enrojecimiento en el sitio de inyección; también se observó la aparición de moretones.

¿Dónde puedo obtener más información sobre TEMODAL?

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

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

1926

¿Cómo debo almacenar el TEMODAL?

TEMODAL Cápsulas: Conservar a temperatura entre 2°C y 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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

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

¿Cuándo se revisó este prospecto del envase por última vez?

Fecha última revisión:__/__/__

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

Importado y comercializado por: **Schering Plough S.A.** Av. San Martín 1750, Florida, Prov. de Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Ángel Mauro Sacramone.

TEMODAL® Cápsulas

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

TEMODAL® I.V.

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

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

José Nerone
Apoderado Legal

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL N° 13 491

S-CCDS-MK7365-MTL-062013