



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

*2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"*

DISPOSICIÓN N° **6749**

BUENOS AIRES, 16 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018378-11-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

*f*



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

*2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"*

**DISPOSICIÓN N° 6749**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.



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

*2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"*

**DISPOSICIÓN N° 6749**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TEMOZOLOMIDA TEMIS y nombre/s genérico/s TEMOZOLOMIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



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

*2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"*

**DISPOSICIÓN N° 6749**

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al



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

*2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"*

DISPOSICIÓN N° **6749**

Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-018378-11-4

DISPOSICIÓN N°: **6749**

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



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

*2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA  
ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **6749**

Nombre comercial: TEMOZOLAMIDA TEMIS.

Nombre/s genérico/s: TEMOZOLOMIDA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS  
AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA TEMIS 20.

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s: TEMOZOLOMIDA ESTA INDICADO EN EL  
TRATAMIENTO DE: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE  
DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME CONCOMITANEMENTE CON LA  
RADIOTERAPIA Y POSTERIORMENTE COMO TERAPIA ADYUVANTE,



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

*2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"*

**6749**

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MALIGNO, TAL COMO GLIOBLASTOMA MULTIFORME O ASTROCITOMA ANAPLASICO QUE PRESENTAN RECURRENCIA O PROGRESION LUEGO DE LA TERAPIA CONVENCIONAL.

Concentración/es: 20 mg de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 20 mg.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 4.4 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.2 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 182.2 mg, ACIDO TARTARICO 2.2 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 11 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

§ Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO I AMBAR CON TAPA PILFER PROOF.

Presentación: envases con 5 y 20 cápsulas duras.

Contenido por unidad de venta: envases con 5 y 20 cápsulas duras.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA TEMIS 100.

Clasificación ATC: L01AX03.



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

*2012° Año de Homenaje al doctor D. Manuel Edgardo*

**6749**

Indicación/es autorizada/s: TEMOZOLOMIDA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME CONCOMITANEMENTE CON LA RADIOTERAPIA Y POSTERIORMENTE COMO TERAPIA ADYUVANTE, TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MALIGNO, TAL COMO GLIOBLASTOMA MULTIFORME O ASTROCITOMA ANAPLASICO QUE PRESENTAN RECURRENCIA O PROGRESION LUEGO DE LA TERAPIA CONVENCIONAL.

Concentración/es: 100 mg de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 100 mg.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 6 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.3 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 175.7 mg, ACIDO TARTARICO 3 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 15 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO I AMBAR CON TAPA PILFER PROOF.

Presentación: envases con 5 y 20 cápsulas duras.

Contenido por unidad de venta: envases con 5 y 20 cápsulas duras.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

**6749**

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA TEMIS 250.

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s: TEMOZOLOMIDA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME CONCOMITANEMENTE CON LA RADIOTERAPIA Y POSTERIORMENTE COMO TERAPIA ADYUVANTE, TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MALIGNO, TAL COMO GLIOBLASTOMA MULTIFORME O ASTROCITOMA ANAPLASICO QUE PRESENTAN RECURRENCIA O PROGRESION LUEGO DE LA TERAPIA CONVENCIONAL.

Concentración/es: 250 mg de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 250 mg.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 13.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.7 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 154.3 mg, ACIDO TARTARICO 9 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 22.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO I AMBAR CON TAPA PILFER PROOF.

Presentación: envases con 5 y 20 cápsulas duras.

Contenido por unidad de venta: envases con 5 y 20 cápsulas duras.



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

*2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"*

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **6749**

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



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **6749**

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



6749

**PROYECTO DE ROTULO**  
**TEMOZOLOMIDA TEMIS 20**  
**TEMOZOLOMIDA**  
**Cápsulas**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**CONTENIDO:** 5 y 20 cápsulas

**FÓRMULA CUAL-CUANTITATIVA**

*Cada cápsula contiene:*

Temozolomida	20,0 mg
Lactosa monohidrato	182,2 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,2 mg
Almidón glicolato de sodio	11,0 mg
Ácido tartárico	2,2 mg
Ácido esteárico	4,4 mg

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

Ver prospecto adjunto

**CONSERVACION**

Conservar en lugar seco, entre 15°C y 30°C, en su estuche original.

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

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N°**

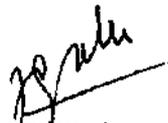
**LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A- Zepita 3164/78, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina**

**DIRECCIÓN TÉCNICA: Dra. Juliana Gabor, Farmacéutica**

**ELABORADO EN: Laprida 43 – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires - Argentina**

Lote N° .....

Fecha de vencimiento: .....

  
LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.  
Dra. JULIANA GABOR  
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA  
M.M. N°12018

6749

**PROYECTO DE ROTULO**  
**TEMOZOLOMIDA TEMIS 100**  
**TEMOZOLOMIDA**  
**Cápsulas**



Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**CONTENIDO:** 5 y 20 cápsulas

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

*Cada cápsula contiene:*

Temozolomida	100,0 mg
Lactosa monohidrato	175,7mg
Dióxido de silicio coloidal	0,3 mg
Almidón glicolato de sodio	15,0 mg
Ácido tartárico	3,0 mg
Ácido esteárico	6,0 mg

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

Ver prospecto adjunto

**CONSERVACION**

Conservar en lugar seco, entre 15°C y 30°C, en su estuche original.

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

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N°

LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.- Zepita 3164/78, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dra. Juliana Gabor, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laprida 43 - Avellaneda, Provincia de Buenos Aires - Argentina

Lote N° .....

Fecha de vencimiento: .....

  
LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.  
Dra. JULIANA GABOR  
DIRECTORA TÉCNICA-APROBADA  
M.N. N° 12616



6749

**PROYECTO DE ROTULO**  
**TEMOZOLOMIDA TEMIS 250**  
**TEMOZOLOMIDA**  
**Cápsulas**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**CONTENIDO:** 5 y 20 cápsulas

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

*Cada cápsula contiene:*

Temozolomida	250,0 mg
Lactosa monohidrato	154,3 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,7 mg
Almidón glicolato de sodio	22,5 mg
Ácido tartárico	9,0 mg
Ácido esteárico	13,5 mg

**POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

Ver prospecto adjunto

**CONSERVACION**

Conservar en lugar seco, entre 15°C y 30°C, en su estuche original.

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

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N°**

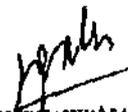
**LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.- Zepita 3164/78, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina**

**DIRECCIÓN TÉCNICA: Dra. Juliana Gabor, Farmacéutica**

**ELABORADO EN: Laprida 43 - Avellaneda, Provincia de Buenos Aires - Argentina**

Lote N° .....

Fecha de vencimiento: .....

  
LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.  
Dra. JULIANA GABOR  
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA  
M.N. N° 12018

6749



**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**TEMOZOLOMIDA TEMIS 20/100/250**

**TEMOZOLOMIDA**  
**Cápsulas**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada**

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

*Cada cápsula de 20 mg contiene:*

Temozolomida	20,0 mg
Lactosa monohidrato	182,2 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,2 mg
Almidón glicolato de sodio	11,0 mg
Ácido tartárico	2,2 mg
Ácido esteárico	4,4 mg

*Cada cápsula de 100 mg contiene:*

Temozolomida	100,0 mg
Lactosa monohidrato	175,7 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,3 mg
Almidón glicolato de sodio	15,0 mg
Ácido tartárico	3,0 mg
Ácido esteárico	6,0 mg

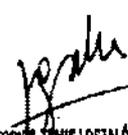
*Cada cápsula de 250 mg contiene:*

Temozolomida	250,0 mg
Lactosa monohidrato	154,3 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,7 mg
Almidón glicolato de sodio	22,5 mg
Ácido tartárico	9,0 mg
Ácido esteárico	13,5 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antineoplásico, agente alquilante

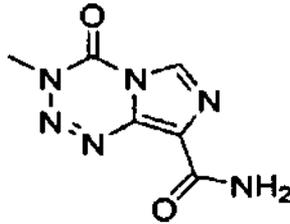
**Clasificación ATC: L01AX03**

  
LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.  
Dra. JULIANA GABOR  
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA  
M.N. Nº 12015



6749

Formula estructural y molecular:



$C_6H_6N_6O_2$

## INDICACIONES

Temozolomida Temis cápsulas duras está indicado en el tratamiento de:

- Tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme concomitantemente con la radioterapia y posteriormente como terapia adyuvante
- Tratamiento de pacientes con glioblastoma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión luego de la terapia convencional.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

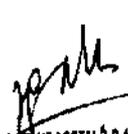
La temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química a la monometil tiazenoimidazol carboxamida activa (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia, fundamentalmente, de una alquilación en la posición O<sup>6</sup> de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N<sup>7</sup>. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

*Pacientes pediátricos:* Se ha estudiado la Temozolomida por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. La tolerancia a Temozolomida es similar a la de los adultos.

### Propiedades farmacocinéticas

Temozolomida se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O<sup>6</sup> y N<sup>7</sup> de la guanina. En relación al AUC de Temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4 % y 23 %, respectivamente.

*Absorción:* Tras la administración oral a pacientes adultos, Temozolomida se adsorbió rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas tan solo 20 minutos después de la administración (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). Tras la administración oral de

  
LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.  
Dra. JULIANA GABOR  
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA  
M.M. N° 12015



6749

Temozolomida marcado con  $^{14}\text{C}$ , la excreción fecal promedio de  $^{14}\text{C}$  durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

*Distribución:* Temozolomida demuestra baja unión a proteínas (10 % a 20 %), y por lo tanto, no se espera que interactúe con sustancias de alta afinidad por proteínas. Temozolomida cruza la barrera hematoencefálica rápidamente y está presente en el LCR.

*Eliminación:* La vida media en el plasma ( $t_{1/2}$ ) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación es la renal. Tras la administración oral, aproximadamente el 5 % al 10 % de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como Temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares sin identificar. Las concentraciones en plasma aumentan de manera relacionada con la dosis. El aclaramiento del plasma, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis.

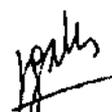
*Poblaciones especiales:* El análisis de la farmacocinética basada en la población de Temozolomida reveló que el aclaramiento de Temozolomida en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético diferente, los perfiles farmacocinéticos del plasma 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  $1000 \text{ mg/m}^2$  por ciclo en niños y en adultos.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

TEMOZOLOMIDA TEMIS se administra por vía oral a la dosis de  $75 \text{ mg/m}^2$ , una vez por día, durante 42 días, en forma concomitante con la radioterapia (60 Gy administrados en 30 sesiones). Seguido de 6 ciclos de TEMOZOLOMIDA TEMIS 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 TEMOZOLOMIDA TEMIS puede continuarse hasta los 49 días si se cumplen todas las condiciones siguientes: recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ , recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ , toxicidad no hematológica según los criterios comunes de Toxicidad (CTC)  $\leq$  Grado 1 (excepto en caso de alopecia, náuseas o vómitos). Durante el tratamiento debe obtenerse un hemograma completo cada semana. La administración de TEMOZOLOMIDA TEMIS debe interrumpirse o discontinuarse durante la fase concomitante de acuerdo con los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica mencionados en la Tabla I.

  
LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.  
Dra. JULIANA GABOR  
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA  
S.N. N°12018



**Tabla 1. Interrupción o discontinuación de la administración de TEMOZOLOMIDA TEMIS durante la fase concomitante de Radioterapia y TEMOZOLOMIDA TEMIS**

Toxicidad	Interrupción de Temozolomida (a)	Discontinuación de Temozolomida
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

(a) El tratamiento con Temozolomida 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). TEMOZOLOMIDA = TEMOZOLOMIDA TEMIS ; CTC = Criterios Comunes de Toxicidad.

**Fase adyuvante:** Cuatro semanas después de haber completado la fase de TEMOZOLOMIDA TEMIS + Radioterapia, se administra TEMOZOLOMIDA TEMIS durante un período adicional de 6 ciclos como tratamiento adyuvante. La dosis en el ciclo 1 (adyuvante) es de  $150 \text{ mg/m}^2$ , una vez por día, seguida de 23 días sin tratamiento. Al comenzar el ciclo 2, se aumenta la dosis a  $200 \text{ mg/m}^2$  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  $200 \text{ mg/m}^2$  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 TEMOZOLOMIDA TEMIS). La dosis de TEMOZOLOMIDA TEMIS debe reducirse o discontinuarse de acuerdo con la Tabla 3.

**Tabla 2. Niveles de dosificación de TEMOZOLOMIDA TEMIS durante el tratamiento adyuvante**

Nivel de dosis	Dosis (mg/m/día)	Observaciones
-1	100	Disminución por toxicidad previa
0	150	Dosis durante Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad



6749

**Tabla 3. Reducción de la dosis o discontinuación de TEMOZOLOMIDA TEMIS durante el tratamiento adyuvante**

Toxicidad	Reducir la dosis de Temozolomida en un nivel (a)	Discontinuar Temozolomida
Recuento absoluto de neutrófilos	$< 1,0 \times 10^9/L$	Ver nota al pie (b)
Recuento de plaquetas	$< 50 \times 10^9/L$	Ver nota al pie (b)
CTC de toxicidad no hematológicas (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  $< 100 \text{ mg/m}^2$  o si reaparece la misma toxicidad no hematológica Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos) después de la disminución de la dosis.

TEMOZOLOMIDA = TEMOZOLOMIDA TEMIS ; CTC = Criterios Comunes de Toxicidad

**Pacientes adultos con glioma progresivo o recurrente:** En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TEMOZOLOMIDA TEMIS cápsulas se administra por vía oral, a la dosis de  $200 \text{ mg/m}^2$ , una vez por día, durante cinco días, en ciclos de 28 días. En pacientes previamente tratados con quimioterapia, dosis inicial es de  $150 \text{ mg/m}^2$ , una vez por día, la que deberá incrementarse en el segundo ciclo a  $200 \text{ mg/m}^2$  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 TEMOZOLOMIDA TEMIS 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, TEMOZOLOMIDA TEMIS se administra por vía oral, a la dosis de  $200 \text{ mg/m}^2$ , 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  $150 \text{ mg/m}^2$ , durante cinco días, la que deberá aumentarse a  $200 \text{ mg/m}^2$ , una vez por día, durante cinco días en el ciclo siguiente, en caso de no presentarse toxicidad.

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

**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



6749

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  $100 \text{ mg/m}^2$ .

Forma de administración: TEMOZOLOMIDA TEMIS debe administrarse en ayunas, por lo menos una hora antes de la comida. Las cápsulas de TEMOZOLOMIDA TEMIS 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. La terapia antiemética puede administrarse antes o después de la administración de TEMOZOLOMIDA TEMIS. Si después de administrada la dosis se producen vómitos, no debe administrarse una segunda dosis ese mismo día.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC). Mielosupresión severa (ver sección advertencias y precauciones de empleo).

Embarazo y lactancia

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

*Neumonía por Pneumocystis carinii*: Los pacientes que recibieron concomitantemente Temozolomida y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo a desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente Temozolomida y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado  $\leq 1$ .

Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra Temozolomida durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban Temozolomida, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen.

*Neoplasias malignas*: También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide (ver sección Reacciones adversas).

*Terapia antiemética*: Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con Temozolomida.

Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de Temozolomida.

*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.

  
LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.  
Dra. JULIANA GABOR  
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA  
M.N. N° 12018



*Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo:* Los pacientes que hayan experimentado fuertes vómitos (Grado 3 ó 4) en ciclos de tratamiento previos pueden precisar tratamiento antiemético.

*Parámetros de laboratorio:* Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  y recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN sea  $> 1,5 \times 10^9/l$  y el recuento de plaquetas sea  $> 100 \times 10^9/l$ . Si el RAN disminuyera a  $< 1,0 \times 10^9/l$  o el recuento de plaquetas fuera  $< 50 \times 10^9/l$  durante cualquier ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo (ver sección Posología y forma de administración). Los niveles de dosis son de  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  y  $200 \text{ mg/m}^2$ . La dosis más baja recomendada es de  $100 \text{ mg/m}^2$ .

*Uso pediátrico:* No hay experiencia clínica sobre el empleo de Temozolomida en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada (ver secciones Posología y forma de administración y Propiedades farmacodinámicas).

*Pacientes de edad avanzada:* ( $> 70$  años de edad): Los pacientes de edad avanzada parecen presentar un mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia que los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre Temozolomida a pacientes de edad avanzada.

*Pacientes varones:* Debe advertirse a los hombres que vayan a ser tratados con Temozolomida que eviten dejar embarazada a su pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento (ver sección Embarazo y lactancia).

*Lactosa:* Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de Temozolomida sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que Temozolomida no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es improbable que afecte la farmacocinética de otros medicamentos (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

El empleo de Temozolomida en combinación con otros agentes mielosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

### EMBARAZO Y LACTANCIA

*Embarazo:* No existen estudios en mujeres embarazadas. TEMOZOLOMIDA TEMIS cápsulas duras no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso



6749

durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Se aconsejará a las mujeres en edad fértil de utilizar anticoncepción eficaz para evitar el embarazo mientras se encuentren en tratamiento con Temozolomida .

*Lactancia:* Se desconoce si Temozolomida se elimina en la leche humana; por tanto, se debe suspender el período de lactancia durante el tratamiento con Temozolomida .

*Fertilidad masculina:* Temozolomida puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, se advierte a los hombres que vayan a ser tratados con ella que eviten dejar embarazada a su pareja hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la última dosis y que busquen asesoramiento sobre criopreservación del espermatozoides antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con Temozolomida .

### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

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.

### **REACCIONES ADVERSAS**

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 (Tablas 4 y 5); 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 ( $\geq 1/10$ ); Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

*Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico:* La Tabla 4 incluye reacciones adversas derivadas del tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico durante las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia.

  
LABORATORIOS FEMIS LOSTALÓ S.A.  
Dra. JULIANA GABOR  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.H. Nº 12018



*Tabla 4. Acontecimientos derivados del tratamiento durante las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico*

Clasificación por órganos y sistemas	Temozolomida + radioterapia concomitante	Temozolomida en monoterapia
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Frecuentes:	Infección, <i>herpes simple</i> , infección de una herida, faringitis, candidiasis oral.	Infección, candidiasis oral.
Poco frecuentes:		<i>Herpes simple</i> , herpes zoster, síntomas pseudogripales
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia.	Neutropenia febril, trombocitopenia, anemia, leucopenia.
Poco frecuentes:	Neutropenia febril, anemia	Linfopenia, petequia
<b>Trastornos endócrinos</b>		
Pocos frecuentes:	Cushingoide	Cushingoide
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Muy frecuentes:	Anorexia	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglicemia, pérdida de peso	Pérdida de peso
Poco frecuentes:	Hipopotasemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	Hiperglicemia, aumento de peso
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Frecuentes	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio.	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio
Poco frecuentes:	Agitación, apatía, alteración del comportamiento, depresión, alucinaciones	Alucinaciones, amnesia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Muy frecuentes	Cefalea	Convulsiones, cefalea
Frecuentes:	Convulsiones, pérdida de conocimiento, somnolencia, afasia, alteración del equilibrio, mareo, confusión, pérdida de memoria, disminución de la concentración, neuropatía, parestesia, trastorno en el habla, temblor	Hemiparesia, afasia, alteración del equilibrio, somnolencia, confusión, mareo, pérdida de memoria, disminución de la concentración, disfasia, trastorno neurológico (NOS) neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, trastorno en el habla, temblor.
Poco frecuentes:	Status epilepticus, trastorno extrapiramidal, hemisparesia, ataxia, trastorno cognitivo, disfasia, trastorno de la marcha, hiperestesia, hipoestesia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía periférica.	Hemiplejía, ataxia, alteración en la coordinación, trastorno de la marcha, hiperestesia, trastorno sensorial.
<b>Trastornos oculares</b>		
Frecuentes:	Visión borrosa	Defecto en el campo visual, visión borrosa, diplopía.
Poco frecuentes:	Hemianopsia, disminución de la agudeza visual, trastorno en la visión, defecto en el campo visual, dolor ocular.	Disminución de la agudeza visual, dolor ocular, sequedad ocular.
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		
Frecuentes:	Trastorno en la audición	Trastorno en la audición, tinnitus



Poco frecuentes:	Otitis media, tinnitus, hiperacusia, otalgia	Sordera, vértigo, otalgia.
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Poco frecuentes:	Palpitaciones	
<b>Trastornos vasculares</b>		
Frecuentes:	Hemorragia, edema, edema de piernas.	Hemorragia, trombosis venosa profunda, edema de piernas.
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, hipertensión	Embolismo pulmonar, edema, edema periférico.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Frecuentes:	Disnea, tos.	Disnea, tos.
Poco frecuentes:	Neumonía, infección respiratoria superior, congestión nasal.	Neumonía, sinusitis, infección respiratoria superior, bronquitis.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Muy frecuentes:	Estreñimiento, náuseas, vómitos.	Estreñimiento, náuseas, vómitos.
Poco frecuentes:	Estomatitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, disfagia.	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal (NOS), gastroenteritis, hemorroides.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Muy frecuentes:	Sarpullido, alopecia	Sarpullido, alopecia
Frecuentes:	Dermatitis, sequedad cutánea, eritema, prurito	Sequedad cutánea, prurito
Poco frecuentes:	Exfoliación cutánea, reacción de fotosensibilidad, alteración en la pigmentación	Eritema, alteración en la pigmentación, aumento de la sudoración.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Frecuentes	Debilidad muscular, artralgia	Debilidad muscular, artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia.
Poco frecuentes:	Miopatía, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia.	Miopatía, dolor de espalda.
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Frecuentes:	Polaquiuria, incontinencia urinaria	Incontinencia urinaria.
Poco frecuentes:		Disuria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		
Poco frecuentes:	Impotencia	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Muy frecuentes:	Fatiga	Fatiga
Frecuentes:	Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, edema facial, dolor, alteración del gusto.	Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación. Dolor, alteración del gusto.
Poco frecuentes:	Astenia, rubor, sofocos, empeoramiento de una enfermedad, escalofríos, cambio de color de la lengua, parosmia, sed	Astenia, edema facial, dolor, empeoramiento de una enfermedad, escalofríos, trastorno dental, alteración del gusto.
<b>Exploraciones complementarias</b>		
Frecuentes:	Aumento de ALT	Aumento de ALT
Poco frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas, aumento de Gamma GT, aumento de AST.	



### Glioma maligno recurrente o progresivo

Las reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente relacionadas con el tratamiento, fueron trastornos gastrointestinales, concretamente náuseas (43 %) y vómitos (36 %). Estas reacciones fueron normalmente de Grado 1 ó 2 (0 - 5 episodios de vómitos en 24 horas) y se auto limitaron o controlaron rápidamente con tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos intensos fue del 4 %.

La Tabla 5 incluye reacciones adversas en glioma maligno recurrente o progresivo y después de la comercialización de TEMOZOLOMIDA TEMIS

Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo

<i>Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo</i>	
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	
Raras	Infecciones oportunistas, incluyendo PCP
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes:	Neutropenia o linfopenia (grado 3-4), trombocitopenia (grado 3-4)
Poco frecuentes:	Pancitopenia, anemia (grado 3-4), leucopenia
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Pérdida de peso
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes	Somnolencia, mareo, parestesia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes:	Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Vómitos, náuseas, estreñimiento
Frecuentes:	Diarrea, dolor abdominal, dispepsia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Sarpullido, prurito, alopecia
Muy raros:	Eritema multiforme, eritrodermia, urticaria, exantema
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes:	Fatiga
Muy raras:	Reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, angioedema

### SOBREDOSIS

La toxicidad dosis limitante fue hematológica y se informó con las dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup> y de 1250 mg/m<sup>2</sup>. Hasta 1000 mg/m<sup>2</sup> se ha tomado como una sola dosis, con el esperado efecto de neutropenia y trombocitopenia como resultado.



En caso de sobredosis, es necesario realizar una evaluación hematológica. En el manejo médico de la sobredosis se debe incluir terapia individualizada e intervención médica de soporte encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555

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

### PRESENTACIONES

**TEMOZOLOMIDA TEMIS 20, 100 y 250:** Envases conteniendo 5 y 20 cápsulas.

### CONSERVACIÓN:

Conservar entre 15°C y 30°C, en su estuche original.

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

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N°**

**LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.- Zepita 3164/78, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina**

**DIRECCIÓN TÉCNICA: Dra. Juliana Gabor, Farmacéutica**

**ELABORADO EN: Laprida 43 - Avellaneda, Provincia de Buenos Aires - Argentina**

**FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: .....**

  
LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.  
Dra. JULIANA GABOR  
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA  
M.N. N°12016



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

*2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"*

### ANEXO III

#### CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-018378-11-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **6749**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TEMOZOLAMIDA TEMIS.

Nombre/s genérico/s: TEMOZOLOMIDA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA TEMIS 20.

Clasificación ATC: L01AX03.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

Indicación/es autorizada/s: TEMOZOLOMIDA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME CONCOMITANTEMENTE CON LA RADIOTERAPIA Y POSTERIORMENTE COMO TERAPIA ADYUVANTE, TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MALIGNO, TAL COMO GLIOBLASTOMA MULTIFORME O ASTROCITOMA ANAPLASICO QUE PRESENTAN RECURRENCIA O PROGRESION LUEGO DE LA TERAPIA CONVENCIONAL.

Concentración/es: 20 mg de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 20 mg.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 4.4 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.2 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 182.2 mg, ACIDO TARTARICO 2.2 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 11 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO I AMBAR CON TAPA PILFER PROOF.

Presentación: envases con 5 y 20 cápsulas duras.

Contenido por unidad de venta: envases con 5 y 20 cápsulas duras.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA TEMIS 100.

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s: TEMOZOLOMIDA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME CONCOMITANEMENTE CON LA RADIOTERAPIA Y POSTERIORMENTE COMO TERAPIA ADYUVANTE, TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MALIGNO, TAL COMO GLIOBLASTOMA MULTIFORME O ASTROCITOMA ANAPLASICO QUE PRESENTAN RECURRENCIA O PROGRESION LUEGO DE LA TERAPIA CONVENCIONAL.

Concentración/es: 100 mg de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 100 mg.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 6 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.3 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 175.7 mg, ACIDO TARTARICO 3 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 15 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO I AMBAR CON TAPA PILFER PROOF.

Presentación: envases con 5 y 20 cápsulas duras.

Contenido por unidad de venta: envases con 5 y 20 cápsulas duras.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA TEMIS 250.

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s: TEMOZOLOMIDA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO RECIENTE DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME CONCOMITANTEMENTE CON LA RADIOTERAPIA Y POSTERIORMENTE COMO TERAPIA ADYUVANTE, TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLIOBLASTOMA MALIGNO, TAL COMO GLIOBLASTOMA MULTIFORME O ASTROCITOMA ANAPLASICO QUE PRESENTAN RECURRENCIA O PROGRESION LUEGO DE LA TERAPIA CONVENCIONAL.

Concentración/es: 250 mg de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 250 mg.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 13.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.7 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 154.3 mg, ACIDO TARTARICO 9 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 22.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO I AMBAR CON TAPA PILFER PROOF.

Presentación: envases con 5 y 20 cápsulas duras.

Contenido por unidad de venta: envases con 5 y 20 cápsulas duras.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. el Certificado Nº **56922**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 16 NOV 2012 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº:

**6749**

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