



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN Nº

5338

BUENOS AIRES, 14 SEP 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022.281-09-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING-PLOUGH CORPORATION E.E.U.U. representada en el país por SCHERING-PLOUGH S.A. solicita autorización para importar la nueva forma farmacéutica POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN de la especialidad medicinal denominada TEMODAL / TEMOZOLAMIDA, inscripta en el REM con el Certificado N° 47.656.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4to, 14 y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que la nueva forma farmacéutica de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de ALEMANIA como país de origen y es elaborada en ALEMANIA observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado, para especialidades medicinales importadas de



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N°

38

un país del Anexo I, serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 172 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por los Decretos Nros 1490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma SCHERING-PLOUGH CORPORATION E.E.U.U. representada en el país por SCHERING-PLOUGH S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN de la especialidad medicinal denominada TEMODAL / TEMOZOLAMIDA, inscripta en el REM con el Certificado N° 47.656, autorizada por Disposición ANMAT N° 0509/99.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN Nº

5338

ARTICULO 2.- Aceptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.656 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5º.- Anótese; gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos de inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de registro para que efectúe la agregación del Anexo de Autorización de Modificaciones al correspondiente certificado, efectúe la entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-022.281-09-3

DISPOSICION N°

5338

m.b.

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Envase/s Primario/s: Vial de vidrio transparente, sellado con tapón de caucho de bromobutilo y precinto de aluminio con una cubierta de color (contiene 100mg para reconstituir).

Presentación: Frasco ampolla monódosis de 100mg.

Contenido por Unidad de Venta: Un (1) frasco monódosis.

Período de vida Útil: Vial sin abrir 3 (tres) años.

Forma de Conservación: Solución reconstituida 14 horas a 25° C, incluyendo el tiempo de perfusión-Almacenamiento a 2-8° C durante 24hs.

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada.

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92:
ALEMANIA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: BAXTER ONCOLOGY GmbH.

Domicilio del establecimiento elaborador, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
Kamtstrasse 2, Halle/Westfalen, 33790 Germany.

Proyecto de rótulos de fojas 172 a 174 y prospectos de fojas 123-138, 139-154, 156-171 a desglosar de fojas 172 y de 123-138 que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 47.656.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la firma SCHERING-PLOUGH CORPORATION E.E.U.U. representada en el país por SCHERING-PLOUGH S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.656, en la Ciudad de Buenos Aires, a

los..... días, del mes.....
14 SEP 2010

Expediente N° 1-0047-0000-022.281-09-3

DISPOSICION N°:

5338

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

PROYECTO DE RÓTULO

5338



**TEMODAL® 2,5 mg/ml
TEMOZOLOMIDA
Polvo para solución para perfusión**

Para administración por vía intravenosa

Industria Alemana

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA:

Cada vial de **TEMODAL® 2,5 mg/ml** contiene:

TEMOZOLOMIDA.....	100,0 mg
Treonina.....	160,0 mg
Polisorbato 80.....	120,0 mg
Manitol.....	600,0 mg
Acido Clorhídrico, concentrado.....	160,0 mg
Citrato de Sodio Dihidratado.....	235,2 mg

Tras la reconstitución, 1 ml de solución para perfusión contiene 2,5 mg de temozolomida.

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservar a una temperatura entre 2°C y 8 °C.

Tras la reconstitución, consérvese a temperatura ambiente durante hasta 14 horas, incluido el período de la perfusión.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

FRASCO MONODOSIS – DESCARTAR EL REMANENTE

CITOTÓXICO: Evitar el contacto con la piel, los ojos, la nariz

Contenido: 1 vial con polvo liofilizado

Lote N°:.....

Vencimiento:.....

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.656

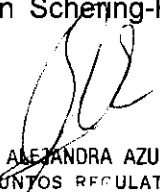
Director Técnico: Alfredo Boccardo, Farmacéutico.

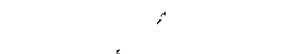
Importado por Schering-Plough S.A.

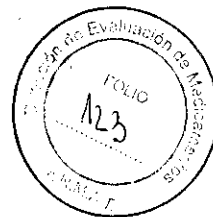
Elaborado por Baxter Oncology GMBH, Kamtstrasse 2, Halle/Westfalen, 33790, Alemania.

Acondicionado en Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30, B2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica.

© Marca Registrada


LIC. ALEJANDRA AZURMENDI
ASUNTOS REGULATORIOS
APODERADA


SCHERING-PLOUGH S.A.
ALFREDO J. BOCCARDO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA PROFESIONAL N° 10.657



PROYECTO DE PROSPECTO

TEMODAL® 2,5 mg/ml TEMOZOLOMIDA

Polvo para solución para perfusión

Para administración por vía intravenosa

Industria Alemana

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA:

Cada vial de **TEMODAL® 2,5 mg/ml** contiene:

TEMOZOLOMIDA.....	100,0 mg
Treonina	160,0 mg
Polisorbato 80.....	120,0 mg
Manitol.....	600,0 mg
Ácido clorhídrico, concentrado	160,0 mg
Citrato de sodio dihidratado.....	235,2 mg

(Luego de la reconstitución, la solución para perfusión contiene **2,5 mg de Temozolomida/ml**).

ACCION TERAPÉUTICA:

Agente alquilante imidazotetracénico con actividad antitumoral.

Código ATC: L01A

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Agentes alquilantes.

INDICACIONES:

TEMODAL® 2,5 mg/ml está indicado en el tratamiento de:

- pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento de monoterapia
- niños a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de la terapia convencional.

ACCION 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 O⁶, ocurriendo también una alquilación adicional en posición N⁷. Se piensa que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente implican una reparación aberrante del aducto metílico.

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se aleatorizaron un total de 573 pacientes para recibir o TMZ + RT (n=287) o RT sola (n=286). Los pacientes del brazo de TMZ + RT recibieron TMZ concomitante (75 mg/m²) una vez al día, empezando el primer día de RT hasta el último día de RT, durante 42 días (hasta un máximo de 49 días). Este tratamiento iba seguido por TMZ en monoterapia (150 - 200 mg/m²) en los Días 1 - 5 de cada ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos, empezando 4 semanas después de la finalización de la RT. Los pacientes del brazo control sólo recibieron RT. Se necesitó profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) durante la RT y la terapia combinada con TMZ.

En la fase de seguimiento se administró TMZ como terapia de rescate en 161 pacientes de los 282 (57 %) del brazo de RT sola, y en 62 pacientes de los 277 (22 %) del brazo de TMZ + RT.

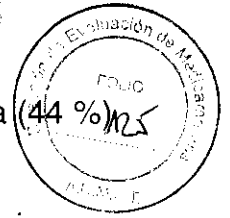
El hazard ratio (HR) para la supervivencia global fue de 1,59 (95 % IC para HR=1,33 -1,91) con un rango logarítmico de $p < 0,0001$ a favor del brazo de TMZ. La probabilidad estimada de sobrevivir 2 o más años (26 % frente a 10 %) es mayor para el brazo de RT + TMZ. La adición de TMZ concomitante a la RT, seguida de TMZ en monoterapia en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico demostró una mejoría en la supervivencia global (SG) estadísticamente significativa en comparación con la RT sola.

Los resultados del ensayo no fueron coherentes en el subgrupo de pacientes con un estado funcional bajo (Performance Status OMS PS=2, n=70), en el que la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión fueron similares en ambos brazos. No obstante, este grupo de pacientes no parece presentar riesgos inaceptables.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Los datos sobre eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (índice de estado funcional de Karnofsky [KPS] ≥ 70), progresivo o recurrente después de cirugía y RT, se basaron en dos ensayos clínicos con TMZ oral. Uno fue un ensayo no comparativo sobre 138 pacientes (el 29 % recibió quimioterapia previa), y el otro fue un ensayo aleatorizado con brazo control activo de TMZ frente a procarbazina sobre un total de 225 pacientes (el 67 % recibió tratamiento previo con quimioterapia basada en nitrosourea). En ambos ensayos, la variable principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP) definida por los escáneres de IRM o empeoramiento neurológico. En el ensayo no comparativo, el SLP a los 6 meses fue del 19 %, la progresión de la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 2,1 meses, y la mediana de la supervivencia global de 5,4 meses. La tasa de respuesta objetiva (ORR) en base a las IRM fue del 8 %.

En el ensayo aleatorizado de brazo control activo, la SLP a los 6 meses fue significativamente mayor para TMZ que para la procarbazina (21 % frente al 8 %, respectivamente - prueba de χ^2 $p = 0,008$) con una mediana del PLE de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (Test de rango logarítmico, $p = 0,0063$). La mediana de la supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para TMZ y procarbazina, respectivamente (rango logarítmico de $p = 0,33$). A los 6 meses la fracción de pacientes que sobrevivieron fue significativamente su-



perior en el brazo de TMZ (60 %) en comparación con el brazo de procarbazona (prueba de chi-cuadrado $p = 0,019$). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa se observó un beneficio en aquellos con un KPS ≥ 80 .

Los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado neurológico favorecieron a TMZ sobre la procarbazona al igual que los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional (decrece hasta KPS de < 70 o decrece al menos 30 puntos). En estas variables de valoración la mediana del tiempo hasta progresión osciló entre los 0,7 y 2,1 meses más para TMZ que para la procarbazona (Test de rango logarítmico, $p = < 0,01$ a $0,03$).

Astrocitoma anaplásico recurrente

En un ensayo de fase II, multicéntrico, y prospectivo, dirigido a evaluar la seguridad y la eficacia de la TMZ oral en el tratamiento de pacientes con un astrocitoma anaplásico en su primera recaída, la supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue del 46 %. La mediana de la SLP fue de 5,4 meses.

La mediana de la supervivencia global fue de 14,6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación practicada por un revisor central, fue del 35 % (13 RC y 43 RP) en la población analizada por intención de tratar (ITT) $n=162$. Se comunicó enfermedad estable en 43 pacientes. La supervivencia libre de episodios a los 6 meses en la población analizada por ITT fue del 44 %, con una mediana de la supervivencia libre de episodios de 4,6 meses, cifra que fue similar a la hallada en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. En la población elegible desde el punto de vista de la histología, los resultados de eficacia fueron similares. El alcance de una respuesta objetiva radiológica o el mantenimiento del estado libre de progresión de la enfermedad se asoció firmemente al mantenimiento o la mejoría de la calidad de vida.

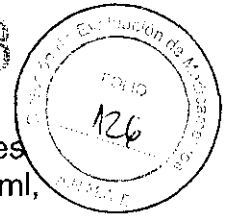
Pacientes pediátricos

Se ha estudiado el TMZ 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 TMZ es similar a la de los adultos.

FARMACOCINÉTICA:

TMZ 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-aminoimidazol-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 O6 y N7 de la guanina. En relación al AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es $\sim 2,4$ % y 23 %, respectivamente. *In vivo*, el $t_{1/2}$ de MTIC fue similar a la de TMZ, 1,8 h.

En un estudio abierto de bioequivalencia con grupos cruzados de la farmacocinética de TMZ oral e intravenoso en pacientes con tumores malignos primarios en el SNC, se encontró que Temodal en 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión administrados durante 90 minutos era bioequivalente en cuanto a $C_{m\acute{a}x}$ y al AUC para TMZ y MTIC, en comparación con Temodal cápsulas duras, tras la administración de una dosis de 150 mg/m². Los valores promedio de la $C_{m\acute{a}x}$ para TMZ y MTIC fueron de 7,4 $\mu\text{g/ml}$ y



320 ng/ml, respectivamente, tras 90 minutos de perfusión intravenosa. Los valores promedio del AUC ($0 \rightarrow \infty$) para TMZ y MTIC fueron de $25 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y $1.004 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, respectivamente.

Absorción

Tras la administración oral a pacientes adultos, TMZ 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 TMZ marcado con ^{14}C , la excreción fecal promedio de ^{14}C durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

Distribución

TMZ demuestra baja unión a proteínas (10 % a 20 %), y por lo tanto, no se espera que interactúe con sustancias de alta afinidad por proteínas.

Los estudios de Tomografía por emisión de positrones (TEP) en seres humanos y los datos preclínicos sugieren que TMZ cruza la barrera hematoencefálica rápidamente y está presente en el LCR. La penetración del LCR se confirmó en un paciente, la exposición del LCR basada en el AUC de TMZ fue aproximadamente de un 30 % de éste en el plasma, lo que es coherente con los datos en animales.

Eliminación

La vida media en el plasma ($t_{1/2}$) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del ^{14}C 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 TMZ reveló que el aclaramiento de TMZ 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.

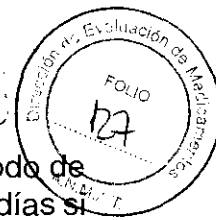
Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos; no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ por ciclo en niños y en adultos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

Pacientes adultos con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme:

Fase concomitante:

TEMODAL® se administra por vía oral a la dosis de $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, 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 $\geq 1,5 \times 10^9/L$, recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, toxicidad no hematológica según los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) \leq Grado 1 (excepto en caso de alopecia, náuseas y vómitos). Durante el tratamiento debe obtenerse un hemograma completo cada semana. La administración de **TEMODAL®** debe interrumpirse o discontinuarse durante la fase concomitante de acuerdo con los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica mencionados en la **Tabla 1**.

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

Toxicidad	Interrupción de TMZ ^a	Discontinuación de TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Recuento de plaquetas	≥ 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 TMZ en la fase concomitante puede continuarse si se cumplen todas las condiciones siguientes: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9 /L$, recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9 /L$, toxicidad no hematológica según los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) \leq Grado 1 (excepto en caso de alopecia, náuseas y vómitos).

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

Fase de 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 $150 \text{ mg}/\text{m}^2$, una vez por día, durante 5 días, seguida de 23 días sin tratamiento. Al comenzar el Ciclo 2, se aumenta la dosis a $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 $\geq 1,5 \times 10^9/L$ 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 $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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**.

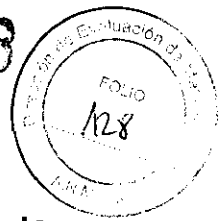


Tabla 2. Niveles de dosificación de TEMODAL® durante el tratamiento en monoterapia

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 en monoterapia

Toxicidad	Reducir la dosis de TMZ en un nivel ^a	Discontinuar TMZ
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 TMZ se indican en la **Tabla 2**.

b: TMZ 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.

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

Pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad o mayores con glioma progresivo o recurrente:

Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TMZ se administra a la dosis de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días seguido por una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día, a incrementar en el segundo ciclo a 200 mg/m² una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse TMZ en glioma maligno recurrente o progresivo. No hay experiencia clínica sobre el uso de TMZ en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores es muy limitada.



Pacientes con disfunción hepática o renal

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

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de TMZ 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 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión debe administrarse **sólo mediante perfusión intravenosa. No debe** proporcionarse mediante otras vías de administración, tales como por vía intratecal, intramuscular, o subcutánea.

La dosis apropiada de TMZ debe infundirse por vía intravenosa usando una bomba durante un período de 90 minutos.

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

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 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión. Los estudios preclínicos no mostraron daño tisular permanente.

Temodal está también disponible como formulación en cápsula dura (uso oral). Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión, administrado como perfusión intravenosa durante 90 minutos, es bioequivalente a la formulación en cápsula dura.

Precauciones especiales para su manipulación

Debe tenerse cuidado en la manipulación de Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión.

Se requiere el uso de guantes y técnica aséptica. Si Temodal 2,5 mg/ml 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 TMZ. 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 con-

ducto de la bomba a la bolsa, purgarse el conducto y a continuación taparse. Temodal 2,5 mg/ml 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® está contraindicado durante el embarazo (ver USO DURANTE EL EMBARAZO) o la lactancia.

TEMODAL® está contraindicado en pacientes con mielosupresión grave.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

*Neumonía por *Pneumocystis carinii**

Los pacientes que recibieron concomitantemente TMZ 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 TMZ 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 ≤ 1 .

Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra TMZ durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban TMZ, 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 4.8).

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con TMZ.

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

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.

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. Los niveles de dosis son de 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 y 200 mg/m^2 . La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m^2 .

Uso pediátrico

No hay experiencia clínica sobre el empleo de TMZ en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada.

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 TMZ a pacientes de edad avanzada.

Pacientes varones

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

Sodio

Este medicamento 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 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 TMZ debido a la fatiga y somnolencia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

En otro estudio en fase I, la administración de TMZ con ranitidina no provocó modificaciones del grado de absorción de la temozolomida o de la exposición a su metabolito activo monometiltriazenoimidazol carboxamida (MTIC).

En base a un análisis de la farmacocinética de población observado en ensayos en fase II, la coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H2 o fenobarbital no modificó la eliminación de

TMZ. Se asoció la coadministración de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de TMZ.

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de TMZ sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que TMZ no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es improbable que afecte la farmacocinética de otros medicamentos (ver sección 5.2).

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

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No existen estudios en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m² de TMZ se observó teratogenia y/o toxicidad fetal.

Temodal 2,5 mg/ml no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso 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 TMZ.

Lactancia

Se desconoce si TMZ se elimina en la leche humana; por tanto, se debe suspender el periodo de lactancia durante el tratamiento con TMZ.

Fertilidad masculina

TMZ 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 crioconservación del espermatozoides antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con TMZ.

REACCIONES ADVERSAS:

Experiencia de ensayos clínicos con cápsulas

En pacientes tratados con TMZ, 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 TMZ 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 $<$



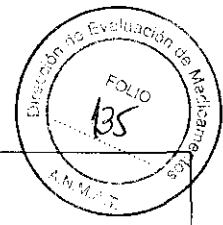
1/100). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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.

Tabla 4. TEMODAL® (TMZ) y Radioterapia: Eventos adversos emergentes del tratamiento durante la fase concomitante y en monoterapia		
Sistema corporal	TMZ + Radioterapia Concomitante n = 288*	Tratamiento con TMZ en monoterapia n = 224
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes:	Infección, herpes simple, infección de una herida, faringitis, candidiasis oral	Candidiasis oral, infección
Poco frecuentes:		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
Poco frecuentes:	Anemia, neutropenia febril	Linfopenia, petequias
Trastornos endocrinos		
Poco frecuentes:	Síndrome cushingoide	Síndrome cushingoide
Trastornos metabólicos y de la nutrición		
Muy frecuentes:	Anorexia	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglucemia, disminución de peso	Disminución de peso
Poco frecuentes:	Hipopotasemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	Hiperglucemia, aumento de peso
Trastornos psiquiátricos		
Frecuentes:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio
Poco frecuentes:	Agitación, apatía, trastornos de conducta, depresión, alucinaciones	Alucinaciones, amnesia
Trastornos del sistema nervioso		

Muy Frecuentes:	Cefalea	Cefalea, convulsiones
Frecuentes:	Convulsiones, pérdida de conocimiento, somnolencia, afasia, alteración del equilibrio, mareos, 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, hemiparesia, 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
Trastornos oculares		
Frecuentes:	Visión borrosa	Visión borrosa, diplopía, defectos del campo visual
Poco frecuentes:	Dolor ocular, hemianopsia, trastornos de la visión, disminución de la agudeza visual, defectos del campo visual	Dolor ocular, sequedad ocular, disminución de la agudeza visual
Trastornos de la audición y del equilibrio		
Frecuentes:	Trastornos auditivos	Trastornos auditivos, acúfenos
Poco frecuentes:	Otalgia, hiperacusia, acúfenos, otitis media	Sordera, otalgia, vértigo
Trastornos cardíacos		
Poco frecuentes:	Palpitaciones	
Trastornos vasculares		
Frecuentes:	Edema, edema de las piernas, hemorragia	Edema de las piernas, hemorragia, trombosis venosa profunda
Poco frecuentes:	Hipertensión, hemorragia cerebral	Edema, edema periférico, embolismo pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuentes:	Tos, disnea	Tos, disnea
Poco frecuentes:	Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal	Neumonía, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis
Trastornos gastrointestinales		
Muy Frecuentes:	Constipación, náuseas, vómitos	Constipación, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, disfagia, estomatitis	Diarrea, dispepsia, disfagia, sequedad de la boca, estomatitis
Poco frecuentes:		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
Poco frecuentes:	Reacción de fotosensibilidad, pigmentación anormal, exfoliación cutánea	Eritema, pigmentación anormal, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Frecuentes:	Artralgia, debilidad muscular	Artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, debilidad muscular
Poco frecuentes:	Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, miopatía	Dolor de espalda, miopatía
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes:	Polaquiuria, incontinencia urinaria	Incontinencia urinaria
Poco frecuentes:		Disuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		
Poco frecuentes:	Impotencia	Amenorrea, dolor en las 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
Poco frecuentes:	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 facial, alteración del gusto
Alteraciones de laboratorio		
Frecuentes:	Aumento de ALT	Aumento de ALT
Poco frecuentes:	Aumento de gamma-GT, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de AST	

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

Resultados de laboratorio: Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), una reconocida toxicidad limitante de la dosis para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido **TEMODAL®**. Cuando las anomalías de laboratorio y los eventos adversos se combinaron a lo largo de las fases de tratamiento concomitante y adyuvante, en el 8% de los pacientes se observaron anomalías de los neutrófilos Grado 3 ó Grado 4, inclu-

[Handwritten signature]
Dr. ALEJANDRA AZURMENDI
 ASUNTOS REGULATORIOS
 APODERADA

yendo eventos neutropénicos. En el 14% de los pacientes que recibieron **TEMODAL®** se observaron anomalías plaquetarias Grado 3 ó Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos.

Efectos adversos en pacientes con glioma maligno progresivo o recurrente: En los ensayos clínicos, los efectos adversos comunicados más frecuentemente fueron los trastornos gastrointestinales, específicamente náuseas (43%) y vómitos (36%). Estos efectos usualmente fueron Grado 1 ó 2 (intensidad leve a moderada), y tuvieron resolución espontánea o se controlaron fácilmente con el tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos severos fue del 4%.

La Tabla 5 incluye las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en glioma maligno recurrente o progresivo y después de la comercialización de Temodal.

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

Resultados de laboratorio

Se produjeron trombocitopenia y neutropenia de Grados 3 ó 4 en el 19 % y 17 % respectivamente, de los pacientes tratados por glioma maligno. Esto provocó la hospitalización y/o interrupción del tratamiento con TMZ en el 8 % y 4 %, respectivamente. La mielosupresión fue previsible (normalmente dentro de los primeros ciclos, con el valor más bajo de pará-

metros hematológicos (nadir) entre el Día 21 y el Día 28), y la recuperación fue rápida, generalmente en 1-2 semanas. No se observó evidencia de una mielosupresión de tipo acumulativo. La presencia de trombocitopenia puede incrementar el riesgo de hemorragia, y la presencia de neutropenia o leucopenia puede incrementar el riesgo de infección.

Género

En un análisis de farmacocinética basada en la población sobre la experiencia en ensayos clínicos se disponía de los datos del nadir de los recuentos de neutrófilos para 101 mujeres y 169 hombres, y del nadir de plaquetas para 110 mujeres y 174 hombres. En el primer ciclo de terapia hubo tasas más altas de neutropenia de Grado 4 (RAN $< 0,5 \times 10^9/l$), 12 % frente al 5 %, y trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % frente al 3 %, en mujeres que en hombres. En una serie de datos de 400 pacientes con glioma recurrente, tras el primer ciclo de terapia, se produjo neutropenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 4 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 3 % de los hombres. En un ensayo con 288 pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, se produjo, en el primer ciclo de terapia, neutropenia de Grado 4 en el 3 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 1 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres.

Experiencia de ensayos clínicos con vía intravenosa Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión proporciona una dosis equivalente de TMZ y la exposición a TMZ y su metabolito activo MTIC como las correspondientes cápsulas duras de Temodal (ver sección 5.2). Se registraron reacciones adversas durante los dos estudios con la formulación intravenosa (n=35), que no aparecían en los estudios que utilizaron cápsulas duras, fueron reacciones en el lugar de perfusión: dolor, irritación, prurito, calor, edema y eritema, así como hematoma.

Experiencia postcomercialización

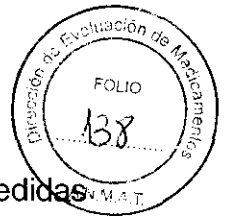
Los agentes antineoplásicos, y en particular los agentes alquilantes, se han asociado con un riesgo potencial de síndrome mielodisplásico (SMD) y con tumores malignos secundarios, incluyendo leucemia. Se han notificado casos muy raros de SMD y tumores malignos secundarios, incluyendo leucemia mieloide, en pacientes con tratamientos que incluían TMZ. Se ha notificado muy raramente pancitopenia prolongada, que podría ocasionar anemia aplásica.

Se han notificado muy raramente casos de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Se han notificado muy raramente casos de neumonitis intersticial/neumonitis.

SOBREDOSIS:

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1000 y 1250 mg/m² (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 2000 mg por día durante 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, con o sin infección, en algunos casos severa y prolongada, que culminó con la muerte. En

5338



caso de sobredosis, es necesario efectuar una evaluación hematológica. Instituir medidas generales de sostén de acuerdo a los requerimientos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIÓN:

TEMODAL® 2,5 mg/ml:

Envases conteniendo 1 vial de vidrio transparente, sellado con tapón de caucho de bromobutilo y precinto de aluminio con una cubierta de color.

Conservar en heladera, a temperatura entre 2°C y 8°C.

Una vez preparada la solución para perfusión debe almacenarse a temperatura ambiente (25 °C) hasta un máximo de 14 horas, incluyendo el tiempo de perfusión.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

FRASCO MONODOSIS – DESCARTAR EL REMANENTE.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.656.

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Importado por SCHERING-PLOUGH, S.A.

Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Representante de SCHERING-PLOUGH CORPORATION, EE.UU.

Elaborado por Baxter Oncology GMBH, Kamtstrasse 2, Halle/Westfalen, 33790 Germany.

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

® Marca Registrada (12/09)

Fecha última revisión: / /

ALEJANDRA AZURMENDI
ASUNTOS REGULATORIOS
APODERADA