



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 6134

BUENOS AIRES, 08 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008718-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

S,
Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING - PLOUGH S.A. en representación de SCHERING - PLOUGH CORPORATION E.E.U.U., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TEMODAL / TEMOZOLOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100mg; CÁPSULAS 5mg - 20mg - 100mg - 140mg - 180mg - 250mg, aprobada por Certificado N° 47.656.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y 2349/97.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

9



DISPOSICIÓN N° 6134

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 270 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TEMODAL / TEMOZOLOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100mg; CÁPSULAS 5mg - 20mg - 100mg - 140mg - 180mg - 250mg, aprobada por Certificado N° 47.656 y Disposición N° 0509/99, propiedad de la firma SCHERING - PLOUGH S.A. en representación de SCHERING - PLOUGH CORPORATION E.E.U.U., cuyos textos constan de fojas 213 a 238 (polvo para solución para perfusión) y 240 a 269 (cápsulas).

5,

9



DISPOSICIÓN N° **6134**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0509/99 los prospectos autorizados por las fojas 213 a 221 (polvo para solución para perfusión) y 240 a 249 (cápsulas), de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

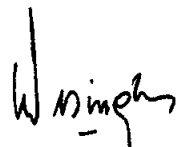
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.656 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008718-11-7

DISPOSICIÓN N° **6134**

nc


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

67



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6134** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.656 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SCHERING - PLOUGH S.A. en representación de SCHERING - PLOUGH CORPORATION E.E.U.U., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TEMODAL / TEMOZOLOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100mg; CÁPSULAS 5mg - 20mg - 100mg - 140mg - 180mg - 250mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7524/06.-	Prospectos de fs. 213 a 238 (polvo para solución para perfusión) y 240 a 269 (cápsulas), corresponde desglosar de fs. 213 a 221 (polvo para solución para perfusión) y 240 a 249 (cápsulas).-

S

9

S



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SCHERING - PLOUGH S.A. en representación de SCHERING - PLOUGH CORPORATION E.E.U.U., Titular del Certificado de Autorización N° 47.656 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{08 SEP 2011}, del mes de

Expediente N° 1-0047-0000-008718-11-7

DISPOSICIÓN N° **6 1 3 4**

nc

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


6134¹

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.
- TEMODAL® está también indicado como tratamiento de primera línea para pacientes con melanoma maligno avanzado metastático.

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.

FARMACOCINÉTICA

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 ¹⁴C, la excreción fecal promedio de ¹⁴C durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

Distribución

TMZ demuestra baja unión a proteínas (12% a 16%), 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

Las principales rutas de eliminación de TEMODAL® del plasma son la hidrólisis no enzimática del MTIC y la excreción renal de la droga inmodificada. Tras la administración oral, aproximadamente el 5 % de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto del ¹⁴C recuperado se excretó como temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), temozolomida ácido carboxílico (TMA) o metabolitos polares sin identificar.

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


ELIZABET RIVAS
Apostrada

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.491



nicamente significativo por la interacción con medicamentos ni tampoco la administración de TEMODAL® alterar el metabolismo de otros fármacos.

El análisis de la población basado en los datos farmacocinéticos obtenidos con TEMODAL®, reveló que la depuración plasmática de la droga fue independiente de la edad, la función renal, la función hepática, el consumo de tabaco o el uso de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetron, agonistas de los receptores H2 o fenobarbital. La depuración de TEMODAL® estuvo significativamente relacionada con la tamaño corporal y más estrechamente relacionada con el área de superficie corporal. Las mujeres tuvieron una estadísticamente significativa, pero no clínicamente significativa, menor depuración que los pacientes masculinos.

Poblaciones especiales

El análisis de la farmacocinética basada en la población de 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 mg/m² por ciclo en niños y en adultos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Pacientes adultos con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme:

Fase concomitante:

TEMODAL® se administra por vía oral a la dosis de 75 mg/m², 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 mg/m², una vez por día, durante 5 días, seguida de 23 días sin tratamiento. Al comenzar el Ciclo 2, se aumenta la dosis a 200 mg/m² 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 mg/m² 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.

ELIZABET RIVAS
Apoderada

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13491



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, o melanoma maligno:

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

ELIZABET RIVAS
Aprobada

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491



Schering-Plough

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 conducto 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 encañidamente 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 para la modificación de la dosis en glioma maligno progresivo o recurrente, o melanoma maligno

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 espermatozoide antes del tratamiento.

ELIZABET RIVAS
Asesora

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.491



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 esperma 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
------------------	---	---

ELIZABET RIVAS
Apostada

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 73.491



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:	Hiper glucemia, disminución de peso	Disminución de peso
Poco frecuentes:	Hipopotasemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	Hiper glucemia, 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

W

ELIZABET RIVAS
Apoedada

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



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		

7

ELIZABET RIVAS
 Apoderada

SCHERING-PLOUGH S.A.
 CECILIA B. ZELADA
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491



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

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

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.

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

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 parámetros hematológicos (nadir) entre el Día 21 y el Día 28), y la recuperación

ELIZABET RIVAS
Apoderada

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12491

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 dispónía 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 x 10⁹/l), 12 % frente al 5 %, y trombocitopenia (< 20 x 10⁹/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.

Han sido reportados casos de hepatotoxicidad incluyendo elevación de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, colestasis y hepatitis.

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 10.000 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, e infecciones que culminó con la muerte. En caso de sobredosis, es necesario efectuar una evaluación hematológica. Instituir medidas generales de sostén de acuerdo a los requerimientos.

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

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.

FRASCO MONODOSIS – DESCARTAR EL REMANENTE.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

SCHERING-PLOUGH S.A. Av. San Martín 1750, Florida, Prov. de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Cecilia B. Zelada, Farmacéutica.

Fecha última revisión:.....

® Marca Registrada

ELIZABET RIVAS
Aptorada

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.491



PROYECTO DE PROSPECTO

TEMODAL® 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg TEMOZOLOMIDA

Cápsulas

Industria Finlandesa o Estadounidense

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente alquilante imidazotetracénico con actividad antitumoral.


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

INDICACIONES

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

A pH fisiológico, la temozolomida sufre una rápida conversión química en la circulación sistémica, transformándose en el compuesto activo MTIC (monometil triaceno imidazol carboxamida). Se cree que la citotoxicidad del MTIC se debe principalmente a la alquilación de la guanina en posición O⁶,


ELIZABET RIVAS
Asesora

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 43.491



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.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

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

Distribución

El incremento de las concentraciones plasmáticas está vinculado a la dosis. La depuración plasmática, el volumen de distribución y la vida media, son independientes de la dosis. El volumen aparente promedio de distribución en adultos y en paciente pediátricos después de una única dosis de TEMODAL® varía entre los 0.35-0.63 l/kg y 0.35-0.41 l/kg respectivamente. La depuración plasmática, volumen de distribución y vida media son independientes de la dosis, tienen coeficiente de variación muy bajo, son predecibles y reproducibles. Los pacientes pediátricos presentaron un área bajo la curva (AUC) más elevada que los pacientes adultos

TEMODAL® ha demostrado una baja unión a las proteínas plasmáticas (12% a 16%), por lo que no se espera que interactúe con los agentes que se ligan altamente a las mismas.

Los datos preclínicos sugieren que la temozolomida atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y se encuentra presente en el líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo y eliminación

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

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

El análisis de la población basado en los datos farmacocinéticos obtenidos con TEMODAL®, reveló que la depuración plasmática de la droga fue independiente de la edad, la función renal, la función hepática, el consumo de tabaco o el uso de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetron, agonistas de los receptores H₂ o fenobarbital. La depuración de TEMODAL® estuvo significativamente relacionada con el tamaño corporal y más estrechamente relacionada con el área de superficie corporal. Las mujeres tuvieron una estadísticamente significativa, pero no clínicamente significativa, menor depuración que los pacientes masculinos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultos con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme:

Fase concomitante: TEMODAL® se administra por vía oral a la dosis de 75 mg/m², 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

ELIZABET RIVAS
Aprobada

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 18.491



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 Adyuvante: Cuatro semanas después de haber completado la fase de TEMODAL® + Radioterapia, se administra TEMODAL® durante un período adicional de 6 ciclos como tratamiento adyuvante. La dosis en el Ciclo 1 (adyuvante) es de 150 mg/m^2 , una vez por día, durante 5 días, seguida de 23 días sin tratamiento. Al comenzar el Ciclo 2, se aumenta la dosis a 200 mg/m^2 si el CTC para la toxicidad no hematológica del Ciclo 1 es Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos es $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas es $\geq 100 \times 10^9/L$. Si la dosis no fue incrementada en el Ciclo 2, no debe ser aumentada en los ciclos subsiguientes. La dosificación se mantiene en 200 mg/m^2 por día durante los primeros cinco días de cada ciclo subsiguiente, excepto si se observa toxicidad. Las reducciones de la dosis durante la fase adyuvante deben aplicarse de acuerdo con las Tablas 2 y 3. Durante el tratamiento debe obtenerse un hemograma completo el día 22 (21 días después de la primera dosis de TEMODAL®). La dosis de TEMODAL® debe reducirse o discontinuarse de acuerdo con la Tabla 3.

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

Nivel de dosis	Dosis ($\text{mg/m}^2/\text{día}$)	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.

9

ELIZABET RIVAS
Asesora

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491



Tabla 3. Reducción de la dosis o discontinuación de TEMODAL® durante el tratamiento adyuvante

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 con glioma progresivo o recurrente, o melanoma maligno: En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TEMODAL® Cápsulas se administra por vía oral, a la dosis de 200 mg/m², una vez por día, durante cinco días, en ciclos de 28 días. En pacientes previamente tratados con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m², una vez por día, la que deberá incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m² diarios, siempre que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) sea $\geq 1,5 \times 10^9/L$, y el recuento de plaquetas sea $\geq 100 \times 10^9/L$, en el Día 1 del ciclo siguiente. La modificación de la dosis de TEMODAL® debe basarse en la toxicidad, tomando como referencia los valores más bajos del recuento absoluto de neutrófilos o del recuento de plaquetas.

Pacientes pediátricos con glioma progresivo o recurrente: En pacientes de 3 años de edad o mayores, TEMODAL® se administra por vía oral, a la dosis de 200 mg/m², una vez por día, durante cinco días, en ciclos de 28 días. Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia, deben recibir una dosis inicial de 150 mg/m², una vez por día, durante cinco días, la que deberá aumentarse a 200 mg/m², una vez por día, durante 5 días en el ciclo siguiente, en caso de no presentarse toxicidad.

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

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

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


ELIZABET RIVAS
Apoderada

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 48.491

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Los pacientes que recibieron tratamiento concomitantemente con TEMODAL® y radioterapia en un ensayo piloto realizado para el esquema posológico prolongado de 42 días, demostraron presentar un particular riesgo de desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii*. Por lo tanto, está indicada la profilaxis contra *Pneumocystis carinii* en todos los pacientes que reciban en forma concomitante TEMODAL® y radioterapia en un régimen de 42 días (con un máximo de 49 días). Cuando la temozolomida se administra durante un régimen posológico prolongado, la ocurrencia de neumonía por *Pneumocystis carinii* puede ser mayor. No obstante, todos los pacientes tratados con temozolomida, particularmente aquellos que reciben esteroides, deben ser observados cuidadosamente en lo que se refiere al desarrollo de neumonía por *Pneumocystis carinii*, independientemente del régimen.

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

Pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme:

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

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

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

Parámetros de laboratorio para la modificación de la dosis en glioma maligno progresivo o recurrente, o melanoma maligno: Previo a la administración de la dosis, se deberá cumplir con los siguientes parámetros de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$. Se debe obtener un hemograma completo el Día 22 (21 días después de administrada la primera dosis), o dentro de las 48 horas de esa fecha, y semanalmente hasta que el ANC esté por encima de $1,5 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas exceda de $100 \times 10^9/L$. Si durante cualquier ciclo el ANC cae a $< 1,0 \times 10^9/L$, o el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9/L$, al siguiente ciclo se deberá reducir la dosis en un nivel. Los niveles de dosis incluyen 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 y 200 mg/m^2 . La menor dosis recomendada es 100 mg/m^2 .

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

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

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


ELIZABET RIVAS
Apoyadora

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12491



Schering-Plough

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

Uso durante el embarazo y lactancia: En los ensayos preclínicos, realizados en ratas y conejos que recibieron 150 mg/m², se demostró teratogenicidad y/o toxicidad fetal. No se dispone de estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, TEMODAL® podrá ser usado durante la gestación solo si los potenciales beneficios justifican los potenciales riesgos para el feto. Mujeres en edad fértil deberán ser advertidas de evitar el embarazo mientras reciban terapia con TEMODAL®. Si es necesario considerar el empleo del fármaco durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada mientras recibe terapia con TEMODAL®, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

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

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

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

Interacciones medicamentosas: En un estudio randomizado, abierto doblemente cruzado, los pacientes con cáncer recibieron TEMODAL® 150 mg/m²/día con y sin tratamiento concomitante con ranitidina. No se observaron cambios en la farmacocinética de TEMODAL® o MTIC debido a la ranitidina y un incremento en el pH gástrico.

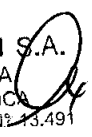
La administración de TEMODAL® con los alimentos generó una estadísticamente significativa disminución del 33% de la C_{max}, un retraso en T_{max}, y una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del 9% del área bajo la curva (AUC₀₋₂₄). Como la actividad de TEMODAL® está relacionada con el área bajo la curva (AUC) más que con las concentraciones pico máximas, el efecto de los alimentos no se considera de importancia clínica.

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

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

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


ELIZABET RIVAS
Aconsejadora


SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491

REACCIONES ADVERSAS

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

Tabla 4. TEMODAL® (TMZ) y Radioterapia: Eventos adversos emergentes del tratamiento durante la fase concomitante y adyuvante Muy frecuentes (> 1/10); Frecuentes (> 1/100, < 1/10); Raros (> 1/1.000, < 1/100) CIOMS III		
Sistema corporal	TMZ + Radioterapia Concomitante n = 288(*)	Tratamiento adyuvante con TMZ n = 224
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes:	Candidiasis oral, herpes simple, infección, faringitis, infección de las heridas.	Candidiasis oral, infección
Raros:		Herpes simple, herpes zoster, síntomas de tipo gripal.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Frecuentes:	Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia.	Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia.
Raros:	Anemia, neutropenia febril.	Linfopenia, petequias.
Trastornos endocrinos		
Raros:	Síndrome cushingoide.	Síndrome cushingoide.
Trastornos metabólicos y de la nutrición		
Muy frecuentes:	Anorexia.	Anorexia.
Frecuentes:	Hiperglucemia, disminución de peso.	Disminución de peso.
Raros:	Hipokalemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso.	Hiperglucemia, aumento de peso.
Trastornos psiquiátricos		
Frecuentes:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio.	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio.
Raros:	Agitación, apatía, trastornos de conducta, depresión, alucinaciones.	Alucinaciones, amnesia.
Trastornos del sistema nervioso		
Muy Frecuentes:	Cefalea.	Cefalea, convulsiones.
Frecuentes:	Mareos, afasia, trastornos del equilibrio, trastornos de la concentración, confusión, disminución de la conciencia, convulsiones, trastornos de la memoria, neuropatía, parestesias, somnolencia, trastornos del habla, temblor.	Mareos, afasia, trastornos del equilibrio, trastornos de la concentración, confusión, disfasia, hemiparesia, trastornos de la memoria, trastornos neurológicos no especificados, neuropatía periférica, parestesias, somnolencia, trastornos del habla, temblor.
Raros:	Ataxia, trastornos cognitivos, disfasia, trastornos extrapiramidales, marcha anormal, hemiparesia, hiperestesia, hipoestesia, trastornos neurológicos no especificados, neuropatía periférica, estado epiléptico.	Ataxia, coordinación anormal, marcha anormal, hemiplejía, hiperestesia, trastornos sensoriales.
Trastornos oculares		
Frecuentes:	Visión borrosa.	Visión borrosa, diplopía, defectos del campovisual.
Raros:	Dolor ocular, hemianopsia, trastornos de la visión, disminución de la agudeza visual, defectos del campo visual.	Dolor ocular, sequedad de los ojos, disminución de la agudeza visual.
Trastornos de la audición y del equilibrio		



 ELIZABET RIVAS
 Apoyadora

SCHERING-PLOUGH S.A.
 CECILIA B. ZELADA
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491

Tabla 4. TEMODAL® (TMZ) y Radioterapia: Eventos adversos emergentes del tratamiento durante la fase concomitante y adyuvante Muy frecuentes (> 1/10); Frecuentes (> 1/100, < 1/10); Raros (> 1/1.000, < 1/100) CIOMS III		
Sistema corporal	TMZ + Radioterapia Concomitante n = 288(*)	Tratamiento adyuvante con TMZ n = 224
Frecuentes:	Trastornos auditivos.	Trastornos auditivos, tinnitus.
Raros:	Otalgia, hiperacusia, tinnitus, otitis media.	Sordera, otalgia, vértigo.
Trastornos cardíacos		
Raros:	Palpitaciones.	
Trastornos vasculares		
Frecuentes:	Edema, edema de las piernas, hemorragia.	Edema de las piernas, hemorragia, trombosis venosa profunda.
Raros:	Hipertensión, hemorragia cerebral.	Edema, edema periférico, embolismo pulmonar.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Frecuentes:	Tos, disnea.	Tos, disnea.
Raros:	Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal.	Neumonía, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis.
Trastornos gastrointestinales		
Muy Frecuentes:	Constipación, náuseas, vómitos.	Constipación, náuseas, vómitos.
Frecuentes:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, disfagia, estomatitis.	Diarrea, dispepsia, disfagia, sequedad de la boca, estomatitis.
Raros:		Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastornos gastrointestinales no especificados, gastroenteritis, hemorroides.
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo		
Muy Frecuentes:	Alopecia, erupción cutánea.	Alopecia, erupción cutánea.
Frecuentes:	Dermatitis, piel seca, eritema, prurito.	Piel seca, prurito.
Raros:	Reacción de fotosensibilidad, pigmentación anormal, exfoliación cutánea.	Eritema, pigmentación anormal, aumento de la transpiración.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Frecuentes:	Artralgia, debilidad muscular	Artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, debilidad muscular.
Raros:	Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, miopatía.	Dolor de espalda, miopatía.
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes:	Polaquiuria, incontinencia urinaria.	Incontinencia urinaria.
Raros:		Disuria.
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		
Raros:	Impotencia.	Amenorrea, dolor en las mamas, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis.
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		
Muy Frecuentes:	Fatiga.	Fatiga.
Frecuentes:	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, edema de la cara, alteración del gusto.	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, alteración del gusto.
Raros:	Rubor, oleadas de calor, astenia, agravación del estado general, rigidez, decoloración de la lengua, parosmia, sed.	Astenia, agravación del estado general, dolor, rigidez, trastornos dentarios, edema de la cara, alteración del gusto.



ELIZABET RIVAS
Apostada



SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.491

Tabla 4. TEMODAL® (TMZ) y Radioterapia: Eventos adversos emergentes del tratamiento durante la fase concomitante y adyuvante		
Muy frecuentes (> 1/10); Frecuentes (> 1/100, < 1/10); Raros (> 1/1.000, < 1/100)		
CIOMS III		
Sistema corporal	TMZ + Radioterapia Concomitante n = 288(*)	Tratamiento adyuvante con TMZ n = 224
Alteraciones de laboratorio		
Frecuentes:	Aumento de GPT.	Aumento de GPT.
Raros:	Aumento de gamma-GT, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de GOT.	

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

Resultados de laboratorio: Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), una reconocida toxicidad limitante de la dosis para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido TEMODAL®. Cuando las anormalidades de laboratorio y los eventos adversos se combinaron a lo largo de las fases de tratamiento concomitante y adyuvante, en el 8% de los pacientes se observaron anormalidades de los neutrófilos Grado 3 ó Grado 4, incluyendo eventos neutropénicos. En el 14% de los pacientes que recibieron TEMODAL® se observaron anormalidades plaquetarias Grado 3 ó Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos.

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

Mielosupresión severa, predominantemente trombocitopenia, fue la limitante de la dosis de exposición, y ocurrió en el 9% de los pacientes. Fueron reportados anemia, neutropenia, leucopenia, linfopenia y pancitopenia. La mielosupresión fue predecible (normalmente en los primeros ciclos, alcanzando el nadir entre los Días 21 y 28), y la recuperación fue rápida, usualmente en el lapso de 1 - 2 semanas. No se observaron evidencias de mielosupresión acumulativa.

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

En un análisis de la población basado en datos farmacocinéticos obtenidos de ensayos clínicos estuvieron disponibles los recuentos de neutrófilos más bajos de 101 mujeres y 169 hombres, y los recuentos de plaquetas más bajos de 110 mujeres y 174 hombres. Se observaron mayores tasas de neutropenia Grado 4 (ANC < 500 células/ μ L), 12% versus 5%, y de trombocitopenia (< 20000 células/ μ L), 9% versus 3%, en las mujeres en comparación con los hombres en el primer ciclo de tratamiento. En los datos de un grupo de 400 pacientes con glioma recurrente, la neutropenia Grado 4 tuvo lugar en el 8% de las mujeres versus el 4% de los hombres, y la trombocitopenia Grado 4 en el 8% de las mujeres versus el 3% de los hombres en el primer ciclo de tratamiento. En un estudio de 288 pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme, la neutropenia Grado 4 ocurrió en el 3% de las mujeres versus el 0% de los hombres, y la trombocitopenia Grado 4 en el 1% de las mujeres versus el 0% de los hombres en el primer ciclo de tratamiento.


ELIZABET RIVAS
Apodada

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 43.491



Schering-Plough

Experiencia post-comercialización: Durante la comercialización de TEMODAL® muy raramente se han observado casos de eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y reacciones alérgicas, incluida anafilaxia. Han sido reportados casos de hepatotoxicidad incluyendo elevación de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, colestasis y hepatitis. También han sido reportados raros casos de infecciones oportunistas, incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii*. Casos de pneumonitis intersticial/pneumonitis han sido reportados. Se han informado muy raros casos de síndrome mielodisplásico y enfermedades malignas secundarias, incluyendo leucemia mieloide, en pacientes tratados con regímenes conteniendo TEMODAL®. Muy raramente se ha comunicado pancitopenia prolongada, la que puede resultar en anemia aplásica.

SOBREDOSIS

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1000 y 1250 mg/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 10.000 mg (dosis total por ciclo de 5 días) y los efectos adversos comunicados fueron pancitopenia, pirexia, fallo multiorgánico y muerte. Existen comunicaciones de pacientes que han recibido más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días); los efectos adversos comunicados incluyeron supresión de la médula ósea, en algunos casos severa y prolongada, e infecciones que culminaron con la muerte. En caso de sobredosis, es necesario efectuar una evaluación hematológica. Instituir medidas generales de sostén de acuerdo a los requerimientos. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

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

Conservar a temperatura entre 2°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.656.
Elaborado por University of Iowa, College of Pharmacy, 115 South Grand Avenue, Iowa City, Iowa 52242, EEUU. Alternativamente por Schering-Plough Products, Las Piedras Operations, PO Box K-1779, Las Piedras, PR 00771, Puerto Rico y Orion Pharma, Tengströminkatu 6-8, Fin-20360 Turku, Finlandia.

Acondicionado en Schering-Plough Labo N.V. Industriepark 30, B 2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica.
SCHERING-PLOUGH S.A. Av. San Martín 1750, Florida, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Cecilia B. Zelada, Farmacéutica.

Fecha última revisión:.....

ENZABET RIVAS
FARMACÉUTICA

SCHERING-PLOUGH S.A.
CECILIA B. ZELADA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 43.491