

TEMONOVA 20/100/250

TEMOZOLOMIDA

CÁPSULAS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

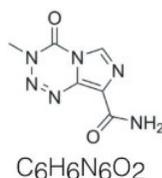
FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula de 20 mg contiene:		Dióxido de silicio coloidal.....	0,3 mg
Temozolomida.....	20,0 mg	Almidón glicolato de sodio.....	15,0 mg
Lactosa monohidrato.....	182,2 mg	Ácido tartárico.....	3,0 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	0,2 mg	Ácido esteárico.....	6,0 mg
Almidón glicolato de sodio.....	11,0 mg		
Ácido tartárico.....	2,2 mg	Cada cápsula de 250 mg contiene:	
Ácido esteárico.....	4,4 mg	Temozolomida.....	250,0 mg
		Lactosa monohidrato.....	154,3 mg
Cada cápsula de 100 mg contiene:		Dióxido de silicio coloidal.....	0,7 mg
Temozolomida.....	100,0 mg	Almidón glicolato de sodio.....	22,5 mg
Lactosa monohidrato.....	175,7 mg	Ácido tartárico.....	9,0 mg
		Ácido esteárico.....	13,5 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico, agente alquilante (ATC: L01AX03)

FÓRMULA ESTRUCTURAL Y MOLECULAR:



INDICACIONES: TEMONOVA está indicado en el tratamiento de:

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas: La temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química a la monometil tiazenoimidazol carboxamida activa (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC

IF-2021-67866062-APN-DERM#ANMAT

Farm. María Laura Colabor
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510- MN 16841

es consecuencia, fundamentalmente, de una alquilación en la posición O⁶ de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N⁷. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

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

Propiedades farmacocinéticas: Temozolomida se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil (triazeno-1-il) imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O⁶ y N⁷ de la guanina. En relación al AUC de Temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~2,4% y 23%, respectivamente.

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

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

Las concentraciones en plasma aumentan de manera relacionada con la dosis. El aclaramiento del plasma, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis.

Poblaciones especiales: El análisis de la farmacocinética basada en la población de Temozolomida reveló que el aclaramiento de Temozolomida en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético diferente, los perfiles farmacocinéticos del plasma en pacientes con disfunción hepática leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal. Los pacientes

pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos, no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1000 mg/m² por ciclo en niños y en adultos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

TEMONOVA 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 G y administrados en 30 sesiones). Seguimiento de 6 ciclos de TEMONOVA 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 TEMONOVA 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 o vómitos). Durante el tratamiento debe obtenerse un hemograma completo cada semana. La administración de TEMONOVA debe interrumpirse o discontinuarse durante la fase concomitante de acuerdo con los criterios de toxicidad hematológica mencionados en la Tabla 1.

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

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

TEMOZOLOMIDA= TEMONOVA; CTC=Criterios Comunes de Toxicidad.

Fase adyuvante: Cuatro semanas después de haber completado la fase de TEMONOVA + Radioterapia, se administra TEMONOVA 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, 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 TEMONOVA). La dosis de TEMONOVA debe reducirse o discontinuarse de acuerdo con la Tabla 3.

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

Toxicidad	Reducir la dosis de Temozolomida en un nivel ^(a)	Discontinuar Temozolomida
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10 ⁹ /L	Ver nota al pie ^(b)
Recuento de plaquetas	< 50 x 10 ⁹ /L	Ver nota al pie ^(b)
CTC de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^(b)

(a) Los niveles de dosis de Temozolomida se indican en la Tabla 2.

(b) Temozolomida debe discontinuarse si se requiere una reducción de la dosis a < 100 mg/m² o si reaparece la misma toxicidad no hematológica Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos) después de la disminución de la dosis.

(c) TEMOZOLOMIDA= TEMONOVA; CTC=Criterios Comunes de Toxicidad.

Pacientes adultos con glioma progresivo o recurrente: En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TEMONOVA 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 al día, la que deberá incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m² diarios, siempre que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) sea ≥ 1,5 x 10⁹/L, y el recuento de plaquetas sea ≥ 100 x 10⁹/L, en el día 1 del ciclo siguiente. La modificación de la dosis de TEMONOVA 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, TEMONOVA se administra por vía oral, a la dosis de 200 mg/m², una vez al 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, durante cinco días, la que deberá aumentarse a 200 mg/m², una vez por día, durante cinco días en el ciclo siguiente, en caso de no presentarse toxicidad.

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

Parámetros de laboratorio para la modificación de la dosis en glioma maligno progresivo o recurrente: Previo a la administración de la dosis, se deberá cumplir con los siguientes parámetros de laboratorio:

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$. Se debe obtener un hemograma completo el Día 22 (21 días después de administrada la primer dosis), o dentro de las 48 horas de esa fecha, y semanalmente hasta que el ANC esté por encima de $1,5 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas exceda de $100 \times 10^9/L$. Si durante cualquier ciclo el ANC cae a $<1,0 \times 10^9/L$, o el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9/L$, al siguiente ciclo se deberá reducir la dosis en un nivel. Los niveles de dosis incluyen $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ y $200 \text{ mg}/\text{m}^2$. La menor dosis recomendada es $100 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal: La farmacocinética de la temozolomida fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de temozolomida a pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la temozolomida, es improbable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática grave o cualquier grado de disfunción renal. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar temozolomida a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada: En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de temozolomida no se ve afectado por la edad. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) parecen tener un aumento en el riesgo de neutropenia y trombocitopenia (ver Advertencias y precauciones de empleo).

Modo de administración: TEMONOVA debe administrarse en ayunas, por lo menos una hora antes de la comida. Las cápsulas de TEMONOVA no deben abrirse ni masticarse, sino que deben tragarse enteras con un vaso de agua. Si una cápsula se daña, evitar el contacto del polvo con la piel o las mucosas. La terapia antiemética puede administrarse antes o después de la administración de TEMONOVA. Si después de administrada la dosis se producen vómitos, no debe administrarse una segunda dosis ese mismo día.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC). Mielosupresión severa (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO**). Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO:

*Neumonía por *Pneumocystis carinii*:* los pacientes que recibieron concomitantemente Temozolomida y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo a desarrollar neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente Temozolomida y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de

49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado ≤ 1 . Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra Temozolomida durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban Temozolomida, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen.

VHB: Se ha notificado hepatitis debida a una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), resultando en algunos casos mortal. Se debe consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología para la hepatitis B positiva (incluyendo aquellos pacientes con la enfermedad activa). Durante el tratamiento, los pacientes deben ser controlados y tratados como corresponda.

Hepatotoxicidad: En pacientes tratados con temozolomida se ha notificado daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática mortal (ver sección Reacciones Adversas). Se deben realizar pruebas de la función hepática basal antes de iniciar el tratamiento. Si es anormal, el médico debe evaluar el beneficio / riesgo antes de iniciar la temozolomida incluyendo el potencial en la insuficiencia hepática mortal. Para los pacientes en el día 42 del ciclo de tratamiento, las pruebas de función del hígado se deben repetir a mitad durante este ciclo. Para todos los pacientes, las pruebas de función hepática deben ser revisadas después de cada ciclo de tratamiento. Para los pacientes con alteraciones significativas de la función hepática, los médicos deben evaluar el beneficio/riesgo del tratamiento continuado. Puede darse toxicidad hepática en varias semanas o más, después del último tratamiento con temozolomida

Meningoencefalitis herpética: En casos poscomercialización, se ha observado meningoencefalitis herpética (incluidos casos mortales) en pacientes que recibieron temozolomida en combinación con radioterapia, incluidos casos de administración concomitante de esteroides.

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

Terapia antiemética: las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con Temozolomida. Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de Temozolomida.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico: se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de la fase concomitante y se recomienda encarecidamente durante la fase de monoterapia.

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

Parámetros de laboratorio: Los pacientes en tratamiento con temozolomida pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración. 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 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 $< 50 \times 10^9/L$ durante cualquier ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo (ver sección *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*). 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 Temozolomida en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada (ver secciones *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN* y *PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS*).

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

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

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

INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

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

La administración de temozolomida con los alimentos resultó en una disminución del 33 % de la C_{max} y en una disminución del 9 % del área bajo la curva (AUC).

Como no se puede excluir que el cambio en la C_{max} sea clínicamente importante, TEMONOVA debe administrarse sin alimentos.

En base a un análisis de la farmacocinética de población observado en ensayos en fase II, la administración concomitante de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H2 o fenobarbital no modificó la eliminación de la temozolomida. Se asoció la administración concomitante de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de temozolomida.

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de Temozolomida sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que Temozolomida no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es improbable que afecte la farmacocinética de otros medicamentos (ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS –Propiedades farmacocinéticas). El empleo de Temozolomida en combinación con otros agentes mielosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

Población pediátrica: Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo: No existen estudios en mujeres embarazadas. TEMONOVA cápsulas duras 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 utilizar anticoncepción eficaz para evitar el embarazo mientras se encuentren en tratamiento con Temozolomida.

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

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

EFFECTOS EN LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. La capacidad para conducir y utilizar maquinarias puede alterarse en pacientes tratados con Temozolomida debido a la fatiga y la somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS: En pacientes tratados con Temozolomida, ya sea en combinación con RT o como monoterapia tras RT para glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, o como monoterapia en pacientes con glioma recurrente o progresivo, las reacciones adversas muy frecuentes notificadas son similares: náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea y fatiga. Se notificaron de manera muy frecuente convulsiones en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico que recibieron monoterapia. Se notificó sarpullido muy frecuentemente en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico que recibieron Temozolomida en combinación con RT y también en monoterapia, y se notificó frecuentemente en glioma recurrente. La mayoría de las alteraciones de parámetros hematológicos se notificaron, según lo esperado, como frecuentes o muy frecuentes en ambas indicaciones (Tablas 4 y 5); después de cada tabla se recogen las frecuencias relativas a los parámetros de laboratorio de grados 3 y 4.

En las tablas, los efectos adversos se clasifican según la Clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuente

IF-2021-67866062-APN-DERM#ANMAT

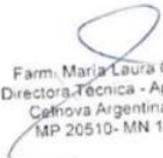
Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Cathova Argentina S.A.
MP 20510- MN 16841

(≥1/1000 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.-Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida	
Clasificación por órganos y sistemas	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección, faringitis ^a , candidiasis oral, herpes zóster
Poco frecuentes:	Hepatitis B [†] , Meningoencefalitis herpética [†] Infección oportunista (incluyendo neumonía por P carinii), sepsis [†] , infección por CMV, reactivación de la infección por CMV, herpes simple, reactivación de la infección, infección de la herida, gastroenteritis ^b
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Síndrome mielodisplásico, malignidad secundaria, que incluye leucemia mieloide
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuentes:	Neutropenia febril, anemia aplásica [†] , pancitopenia prolongada, petequias
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacción alérgica
Poco frecuentes:	Anafilaxia
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Cushingoide ^c
Poco frecuentes:	diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglucemia
Poco frecuentes:	Aumento de la fosfatasa alcalina, Hipocalemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Ansiedad, , insomnio, depresión, confusión Agitación, amnesia
Poco frecuentes:	Apatía, alteración del comportamiento, alucinaciones, labilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, hemiparesia, afasia/difasia,convulsiones.
Frecuentes:	Somnolencia, alteración del equilibrio, mareo, confusión, pérdida de memoria, disminución de la concentración, neuropatía ^d , parestesia, trastorno en el habla, temblor, trastorno neurológico (NOS), neuropatía periférica, parestesia, ataxia, deterioro de la percepción, concentración deteriorada,

	perversión del gusto.
Poco frecuentes:	Status epilepticus, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, trastorno de la marcha, parosmia, hiperestesia alteración sensitiva, coordinación anormal.
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Hemianopía, Visión borrosa, trastorno de la visión ^e , Defecto en el campo visual, , diplopía, dolor ocular.
Poco frecuentes:	Disminución de la agudeza visual, sequedad ocular.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Sordera ^f , vértigo, acúfenos, dolor de oído ^g
Poco frecuentes:	Daño del oído, Otitis media, hiperacusia
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Palpitaciones
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Neumonía, Disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta
Poco frecuentes:	Fallo respiratorio [†] , neumonitis intersticial/Neumonitis, congestión nasal, fibrosis pulmonar.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, Estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, dolor abdominal ^h , dispepsia, disfagia
Poco frecuentes:	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal (NOS), hemorroides, boca seca
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática [†] , daño hepático, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia
Frecuentes:	Sequedad cutánea, eritema, prurito
Poco frecuentes:	Necrólisis epidémica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angiodema, Eritema multiforme, Eritroderma, Exfoliación cutánea, reacción de fotosensibilidad, urticaria, exantema, dermatitis, sudoración aumentada, alteración de la pigmentación
Frecuencia no conocida:	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Miopatía, Debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Frecuencia de la micción, incontinencia urinaria
Poco frecuentes:	Disuria


 Farm. María Laura Ciciliani
 Directora Técnica - Apoderada
 Calnova Argentina S.A.
 MP 20510- MN 16841

IF-2021-67866062-APN-DERM#ANMAT

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Impotencia Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, síntomas de tipo gripal, astenia, malestar general, edema, edema periférico, dolor
Poco frecuentes:	Empeoramiento de una enfermedad, escalofríos, rigores, edema de cara, cambio de color de la lengua, sed, trastorno de diente
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas ^l , peso disminuído, peso aumentado
Poco frecuentes:	Gamma-glutamyltransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Lesión por radiación ^k

^a Incluye faringitis, faringitis nasofaríngea, faringitis estreptocócica

^b Incluye gastroenteritis, gastroenteritis viral

^c Incluye cushingoide, síndrome de Cushing

^d Incluye neuropatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica

^e Incluye discapacidad visual, trastorno ocular

^f Incluye sordera, sordera bilateral, sordera neurosensorial, sordera unilateral

^g Incluye dolor de oído, molestias en el oído

^h Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestias abdominales

ⁱ Incluye edema periférico, hinchazón periférica

^j Incluye aumento de la prueba de función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas

^k Incluye lesión por radiación, lesión cutánea por radiación

[†] Incluyen casos con resultados mortales

Glioma maligno recurrente o progresivo: 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 temozolomida 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 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 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.

Población pediátrica: Se ha estudiado temozolomida por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. Aunque los datos son limitados, cabe esperar que la tolerancia en niños sea similar a la de los adultos. No se ha determinado la seguridad de temozolomida en niños menores de 3 años

SOBREDOSIFICACIÓN: La toxicidad limitante de la dosis fue hematológica y se informó con las dosis de 1000 mg/m² y de 1250 mg/m². Hasta 1000 mg/m² se ha tomado como una sola dosis, con el efecto esperado de neutropenia y trombocitopenia como resultado. En caso de sobredosis, es necesario realizar una evaluación hematológica. En el manejo médico de la sobredosis se debe incluir terapia individualizada e intervención médica de soporte encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

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

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

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

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

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

PRESENTACIONES:

TEMONOVA 20, 100 y 250: Envases conteniendo 5 y 20 cápsulas.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 56.922

CELNOVA ARGENTINA S.A.

Talcahuano 461/63, Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires - Argentina.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani

IF-2021-67866062-APN-DERM#ANMAT

Farm. María Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510- MN 16841

ELABORADO EN: Laprida 43. Avellaneda. Provincia de Buenos Aires – Argentina

Fecha de última revisión: Octubre 2020



Farmi, Maria Laura Ciciliani
Directora Técnica - Apoderada
Celnova Argentina S.A.
MP 20510- MN 15841



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2021-67866062-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Miércoles 28 de Julio de 2021

Referencia: Respuesta a Subsancion- AGREGADO DE DOCUMENTACION Expediente Electrónico EX-2020-68431367- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.28 11:04:31 -03:00

MARINA BRAMAJO
Asistente técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.07.28 11:04:32 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-68431367 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.