

DISPOSICIÓN N° 3683



BUENOS AIRES, 11 DE ABRIL DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000450-13-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BIOTECHNO PHARMA SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 3683



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 3683



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOTECHNO PHARMA SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA y nombre/s genérico/s TEMOZOLOMIDA , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 04/05/2015 14:00:23, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF - 06/10/2015 14:17:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 06/10/2015 14:17:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF - 06/10/2015 14:17:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF - 06/10/2015 14:17:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 06/10/2015 14:17:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 06/10/2015 14:17:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF - 06/10/2015 14:17:50 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 3683

CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000450-13-3



CHIALE C
CUIL 201

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1
Host: 127.0.0.1:8080

INFORMACION PARA EL PACIENTE

TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®

CAPSULAS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®.

- Conserve este prospecto, puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solo para usted. No se lo administre a otra persona ni lo utilice para tratar otra enfermedad.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**?
3. ¿Cómo tomar **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿QUE ES TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® Y PARA QUE SE UTILIZA?

TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® contiene un medicamento llamado temozolomida. Este medicamento es un agente antitumoral.

TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® está indicado en el tratamiento de formas específicas de tumores cerebrales:

- en adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico. **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** se usa inicialmente en combinación con radioterapia (fase concomitante del tratamiento) y posteriormente en solitario (fase de monoterapia del tratamiento).
- en niños de 3 años y mayores y adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** está indicado en estos tumores si reaparecen o empeoran después de tratamiento estándar.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®?

No tome TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® si:

- Es alérgico a temozolomida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Ha presentado una reacción alérgica a la dacarbazina (un fármaco anticanceroso, a veces denominado DTIC). Entre los signos de reacción alérgica se incluyen picor, sensación de falta de aire o silbidos, hinchazón del rostro, labios, lengua o garganta.
- Se reducen de forma importante ciertos tipos de células sanguíneas (mielosupresión), así como el recuento de leucocitos y recuento de plaquetas. Estas células sanguíneas son importantes en la lucha contra las infecciones y para una correcta coagulación de la sangre. Su médico le pedirá análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de estas células antes de iniciar el tratamiento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**.

- ya que debe ser vigilado estrechamente para comprobar el posible desarrollo de una forma grave de infección respiratoria llamada neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Si usted es un paciente recientemente diagnosticado (glioblastoma multiforme) puede estar recibiendo **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** en el régimen de 42 días, en combinación con radioterapia. En este caso, su médico también le recetará un medicamento que le ayude a evitar este tipo de neumonía (PCP).
- si presenta recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos y plaquetas, o problemas de coagulación de la sangre antes del tratamiento, o los presenta durante el tratamiento. Es posible que su médico le reduzca la dosis del medicamento o que lo interrumpa, o puede también que precise usted otro tratamiento. En algunos casos, podrá ser necesario suspender el tratamiento con **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**. Será sometido con frecuencia a análisis de sangre para vigilar los efectos secundarios de **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** sobre sus células sanguíneas.
- ya que puede presentar un riesgo bajo de otras alteraciones en las células sanguíneas, incluyendo leucemia.
- si tiene náuseas (ganas de vomitar) y/o vómitos, que son efectos adversos muy frecuentes con **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** (ver sección 4), su médico puede prescribirle un medicamento para la prevención del vómito (antiemético).
Si vomita frecuentemente antes o durante el tratamiento, pregunte a su médico sobre el mejor momento para tomar **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** hasta que el vómito esté bajo control. Si vomita después de tomar su dosis, no tome una segunda dosis en el mismo día.
- si presenta fiebre o síntomas de una infección, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- si es mayor de 70 años de edad, puede aumentar la susceptibilidad a la infección y ser más propenso a las infecciones, moratones y sangrado.

- si tiene problemas de hígado o riñón, se ajustará su dosis de **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 3 años, ya que su efecto en esta edad no ha sido estudiado. Se dispone de información limitada en pacientes mayores de 3 años que han tomado **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**.

Toma de TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento, ya que no debe ser tratada con **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** durante el embarazo a menos que sea claramente indicado por su médico.

Se recomiendan medidas anticonceptivas eficaces tanto en los pacientes varones como en las mujeres que se encuentren en tratamiento con **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**. (ver también "Fertilidad masculina" más abajo).

Debe suspender la lactancia materna mientras dure el tratamiento con **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**.

Fertilidad masculina

TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® puede causar infertilidad permanente. Los pacientes varones deben usar métodos anticonceptivos eficaces y no dejar embarazada a su pareja hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Se recomienda consultar acerca de la conservación del esperma antes del tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® puede hacerle sentir cansado o con sueño. En este caso, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas, ni monte en bicicleta hasta ver cómo le afecta a usted este medicamento (ver sección 4).

TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® contiene lactosa

TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis y duración del tratamiento

Su médico determinará cuál es su dosis correcta de **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**. Basándose en su contextura física (altura y peso), si tiene un tumor recurrente y si ha sido sometido previamente a tratamiento con quimioterapia.

Es posible que se le prescriba otro medicamento (antiemético) para tomar antes y/o tras tomar **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** para prevenir o controlar las náuseas y el vómito.

Pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico:

Si es un paciente de nuevo diagnóstico, el tratamiento se realizará en dos fases:

- en primer lugar, tratamiento conjunto con radioterapia (fase concomitante)
- seguida de tratamiento solamente con **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** (fase de monoterapia).

Durante la fase concomitante, su médico comenzará con **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** a una dosis de 75 mg/m^2 (dosis normal). Se tomará esta dosis cada día durante 42 días (hasta como máximo 49 días) en combinación con radioterapia. La dosis de **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** puede retrasarse o interrumpirse, dependiendo de sus recuentos sanguíneos y de cómo tolere la medicación durante la fase concomitante.

Un vez que la radioterapia se complete, interrumpirá el tratamiento durante 4 semanas para darle a su organismo la oportunidad de recuperarse.

Después, empezará la fase de monoterapia.

Durante la fase de monoterapia, la dosis y la forma en que tome **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** serán diferentes. Su médico le indicará la dosis exacta.

Pueden ser hasta 6 periodos (ciclos) de tratamiento. Cada uno dura 28 días.

Tomará su nueva dosis de **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** solo una vez al día durante los primeros 5 días de cada ciclo ("días de dosificación"). La primera dosis será de 150 mg/m^2 . Después serán 23 días sin **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Después del día 28, comenzará el siguiente ciclo. Tomará de nuevo **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** una vez al día durante 5 días seguido de 23 días sin **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**. La dosis de **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** se puede ajustar, retrasar o suprimir, dependiendo de su analítica sanguínea y de cómo tolere su medicamento durante cada ciclo de tratamiento.

Pacientes con tumores en recurrencia o progresión (glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico) que toman solamente TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®:

Un ciclo de tratamiento con **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** es de 28 días.

Tomará **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** solo una vez al día durante los primeros 5 días. Esta dosis diaria dependerá de si usted ha sido tratado previamente con quimioterapia o no.

Si no ha sido tratado previamente con quimioterapia, su primera dosis de **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** será de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días. Si ha sido previamente tratado con quimioterapia, su primera dosis de **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** será de 150 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días.

Después serán 23 días sin **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tras el día 28, iniciará un nuevo ciclo. Recibirá de nuevo **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** una vez al día durante 5 días, seguido de 23 días sin **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**.

Cada vez que comience un nuevo ciclo de tratamiento, se analizará su sangre para verificar si se debe ajustar su dosis de **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**. Dependiendo de los resultados, su médico puede ajustarle su medicación para el próximo ciclo.

Cómo tomar **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**

Tome su dosis prescrita de **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día.

Tome las cápsulas con el estómago vacío; por ejemplo, al menos una hora antes de que tenga planeado desayunar. Trague la(s) cápsula(s) entera(s) con un vaso de agua. No abra, aplaste, ni mastique las cápsulas. Si la cápsula se estropea, evite el contacto del polvo con la piel, los ojos o la nariz. Si accidentalmente le entra en los ojos o en la nariz, lave la zona con agua.

Según la dosis prescrita, puede tener que tomar más de una cápsula a la vez, con diferentes concentraciones (contenido de principio activo, en mg). El color de la tapa de la cápsula es diferente para cada concentración (ver en la tabla debajo).

Dosis	Color de la cápsula
TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA 20 mg	azul-blanco
TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA 100 mg	verde-blanco
TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA 250 mg	lila-blanco

Debe estar seguro de que comprende muy bien y recuerda lo siguiente:

- Cuántas cápsulas necesita tomar cada día de dosificación. Diga a su médico o farmacéutico que se lo anote (incluyendo el color).
- Cuáles son sus días de dosificación.

Repase la dosis con su médico cada vez que comience un nuevo ciclo, ya que puede ser diferente del pasado ciclo.

Siga exactamente las instrucciones de administración de **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Los

errores del modo de tomar este medicamento pueden tener graves consecuencias para la salud.

Si toma más TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® del que debe

Si accidentalmente tomara más TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® cápsulas del que le dijeron, contacte con su médico o farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Si olvidó tomar TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®

Tome la dosis que ha olvidado lo antes posible durante el mismo día. Si ha transcurrido un día entero, consulte con su médico. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada, a menos que su médico le indique hacerlo así.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Contacte inmediatamente con su médico si tiene cualquiera de lo siguiente:

- una reacción alérgica (hipersensible) grave (urticaria, respiración sibilante u otra dificultad respiratoria),
- hemorragia incontrolada,
- convulsiones,
- fiebre,
- dolor de cabeza intenso que no desaparece.

El tratamiento con TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® puede provocar una reducción de ciertos tipos de células sanguíneas. Esto puede hacer que aumente la probabilidad de que presente hematomas o hemorragia, anemia (reducción del número de glóbulos rojos), fiebre y disminución de la resistencia a las infecciones. La reducción del recuento de células sanguíneas es generalmente pasajera. En algunos casos se puede prolongar y puede producir una forma muy severa de anemia (anemia aplásica). Su médico le someterá con frecuencia a exámenes de sangre para detectar los eventuales cambios producidos, y decidirá si necesita un tratamiento específico. En algunos casos, se reducirá la dosis de TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® o se suspenderá.

Efectos adversos vistos en los estudios clínicos:

TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® en combinación con radioterapia en pacientes con glioblastoma de nuevo diagnóstico.

Los pacientes que reciben TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® en combinación con radioterapia pueden experimentar reacciones adversas diferentes de las que experimentan los

pacientes que reciben **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** solo. Se pueden producir los siguientes efectos adversos, y pueden requerir atención médica.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): pérdida de apetito, dolor de cabeza, estreñimiento (dificultad de evacuación de heces), náuseas (ganas de vomitar), vómitos, erupción cutánea, pérdida de pelo, cansancio.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): infecciones orales, infección de heridas, número de células sanguíneas reducido (neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia), aumento de azúcar en sangre, pérdida de peso, cambios en el estado mental o en el estado de alerta, ansiedad/depresión, somnolencia, dificultad para hablar, alteración del equilibrio, mareos, confusión, alteraciones de la memoria, dificultad para concentrarse, incapacidad para dormir o permanecer dormido, sensación de hormigueo, moretones, agitación, visión anormal o borrosa, visión doble, pérdida de audición, dificultad para respirar, tos, trombosis en las piernas, retención de líquidos, piernas hinchadas, diarrea, dolor abdominal o de estómago, ardor de estómago, molestias gástricas, dificultad para tragar, sequedad de boca, irritación o enrojecimiento de la piel, sequedad cutánea, picor, debilidad muscular, dolor en las articulaciones, dolores musculares, micción frecuente, dificultad para controlar la orina, reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, hinchazón de la cara, dolor, alteración del gusto, alteración en las pruebas de la función hepática.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): síntomas pseudogripales, manchas rojas debajo de la piel, nivel bajo de potasio en sangre, aumento de peso, cambios de humor, alucinaciones y pérdida de memoria, parálisis parcial, fallo en la coordinación, disminución en la sensibilidad, pérdida parcial de visión, ojos secos o doloridos, sordera, infección del oído medio, pitidos, dolor de oídos, palpitaciones (cuando se puede sentir como late el corazón), trombosis pulmonar, presión sanguínea elevada, neumonía, inflamación de las fosas nasales, bronquitis, resfriado o gripe, distensión estomacal, dificultad para controlar los movimientos del intestino, hemorroides, exfoliación de la piel, aumento de la sensibilidad cutánea a la luz solar, cambio en el color de la piel, aumento de la sudoración, daño muscular, dolor de espalda, dificultad en la micción, sangrado vaginal, impotencia sexual, periodos menstruales abundantes o ausentes, irritación vaginal, dolor de mamas, sofocos, escalofríos, cambio de color de la lengua, cambio en el sentido del olfato, sed, alteraciones dentales.

Monoterapia con **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** en glioma cerebral recurrente o progresivo

Las siguientes reacciones adversas pueden presentarse y puede requerirse atención médica.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): reducción del número de células sanguíneas (neutropenia o linfopenia, trombocitopenia), pérdida de apetito, dolor de cabeza, vómitos, náuseas (ganas de vomitar), estreñimiento (dificultad de evacuación de heces), cansancio.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): pérdida de peso, tendencia al sueño, mareos, sensación de hormigueo, dificultad para respirar, diarrea, dolor abdominal, molestias gástricas, erupción cutánea, picor, pérdida de pelo, fiebre, debilidad, escalofríos, sensación de malestar, dolor, alteración del gusto.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): reducción del número de células sanguíneas (pancitopenia, anemia, leucopenia).

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): tos, infecciones como neumonía.

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): enrojecimiento de la piel, urticaria, erupción cutánea, reacciones alérgicas.

Otros efectos adversos:

Se han comunicado frecuentemente casos de enzimas hepáticas elevadas. Se han comunicado poco frecuentemente casos de aumento de la bilirrubina, problemas con el flujo de la bilis (colestasis), hepatitis, lesiones en el hígado, incluyendo insuficiencia hepática mortal.

Se han observado casos muy raros de erupción grave con hinchazón cutánea, incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies, o enrojecimiento de la piel con dolor y/o ampollas en el cuerpo o en la boca. Si esto ocurre, hágalo saber a su médico inmediatamente.

Se han observado casos muy raros de efectos adversos en el pulmón con **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®**. Los pacientes normalmente presentan dificultad para respirar y tos. Informe a su médico si nota alguno de estos síntomas.

Muy raramente, los pacientes que toman **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** y medicamentos similares pueden tener un pequeño riesgo de desarrollar cánceres secundarios, incluyendo leucemia.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

RECORDATORIO:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

5. Conservación de TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el embalaje exterior. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Presentación en Blíster.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Al abrigo de la luz y la humedad.

Consulte con su farmacéutico si observa algún cambio en el aspecto de las cápsulas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®

El principio activo es temozolomida.

TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® 20 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene 20 mg de temozolomida.

TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® 100 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene 100 mg de temozolomida.

TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® 250 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene 250 mg de temozolomida.

Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula: lactosa anhidra, almidón glicolato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, ácido tartárico, ácido esteárico (ver sección 2 " **TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®** contiene lactosa").

Presentación

Las cápsulas duras para administración oral se presentan en estuches conteniendo 5 ó 20 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® 20 mg cápsulas duras. Envase conteniendo 5 y 20 cápsulas.

TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® 100 mg cápsulas duras. Envase conteniendo 5 y 20 cápsulas.

TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA® 250 mg cápsulas duras. Envase conteniendo 5 y 20 cápsulas..

Consulte a su médico si experimenta cualquiera de los efectos anteriormente mencionados.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Al abrigo de la luz y la humedad.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACION**

No utilizar después de la fecha de vencimiento

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

BIOTECHNO PHARMA S.A. – Av. Vélez Sarsfield 5780 – MUNRO (1606) –

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Diego Hunicken - Farmacéutico.

Tel.: (011) – 4762 -0201

Elaborado en Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK)

Beccar - Provincia de Buenos Aires – Argentina

Laprida 43 (CP B1870CNA) – Avellaneda - Provincia de Buenos Aires - Argentina

Fecha de Última Revisión: Abril de 2015.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



**firma
Digital**

**BENITEZ Ramón Orlando
Co-Director Técnico
Biotechno Pharma S.A.
30709594512**



**firma
Digital**

**SANTORO Federico Miguel
Representante Legal
Biotechno Pharma S.A.
30709594512**

9. Proyecto de rótulos

9.1 ETIQUETA ENVASE PRIMARIO (EP)

**TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®
TEMOZOLOMIDA 20 MG
CAPSULAS**

Lote:

Fecha de vencimiento:

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

BIOTECHNO PHARMA S.A

Director Técnico: Diego Hunicken - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° XX.XXX



**CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113**


HUNICKEN Diego-Sebastian

Proyecto de rótulos

Página 1 de 1

Página 1 de 1

9. Proyecto de rótulos

9.1 ETIQUETA ENVASE PRIMARIO (EP)

**TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®
TEMOZOLOMIDA 100 MG
CAPSULAS**

Lote:

Fecha de vencimiento:

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

BIOTECHNO PHARMA S.A

Director Técnico: Diego Hunicken - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° XX.XXX



**CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113**


HUNICKEN Diego Sebastian

Proyecto de rótulos

Página 1 de 1

9. Proyecto de rótulos

9.2 ETIQUETA ENVASE SECUNDARIO (ES)

**TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®
TEMOZOLOMIDA 250 MG
CAPSULAS**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada capsula contiene:

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

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

Contenido: Blíster conteniendo 5 cápsulas

MODO DE CONSERVACIÓN: deberá mantenerse en su envase original entre 15 y 30 grados centígrados, al abrigo de la luz y la humedad.

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**BIOTECHNO PHARMA S.A. – Av. Vélez Sarsfield 5780 – MUNRO (1606) –
Buenos Aires - Argentina**

Director Técnico: Diego Hunicken - Farmacéutico.

Tel.: (011) – 4762 -0201

Elaborado en Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK)

Beccar - Provincia de Buenos Aires – Argentina

Laprida 43 (CP B1870CNA) – Avellaneda - Provincia de Buenos Aires - Argentina

Este rótulo se utiliza también para los envases conteniendo 21 cápsulas (*para venta al público*).



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


HUNICKEN Diego Sebastian
Proyecto de rótulos

Página 1 de 1

Página 1 de 1

8. Proyecto de prospecto

TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®

CÁPSULAS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición cualitativa y cuantitativa:

Cada cápsula de 20mg contiene:

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

Cada cápsula de 100mg contiene:

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

Cada cápsula de 250mg contiene:

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

Acción terapéutica:

Antineoplásico. Código ATC: L01AX03

Indicaciones:

Temozolomida Biotechno Pharma está indicado en el tratamiento de pacientes con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presenta recurrencia o progresión después de terapia estándar.

Características farmacológicas:

Mecanismo de acción:

La temozolomida no actúa directamente sino a través de una rápida conversión no enzimática a pH fisiológico al compuesto activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia fundamentalmente de una alquilación de la posición O⁶ de la guanina, con una alquilación adicional que se produce también en la posición N⁷.

Farmacocinética:

Absorción:

La temozolomida es rápida y completamente absorbida después de la administración oral, el pico de concentración plasmática ocurre a la primera hora. Las comidas disminuyen el promedio y la extensión de la absorción de la temozolomida. La concentración del pico plasmático y el AUC disminuyen a 32 % y 9 % respectivamente y el Tmax aumenta 2 veces (de 1,1 a 2,25 horas) cuando se administra temozolomida después de un desayuno con alto contenido en grasas.

La temozolomida es rápidamente eliminada con una vida media de eliminación de 1,8 horas y exhibe una cinética lineal en el rango de dosis terapéutica.

La temozolomida posee un volumen medio de distribución de 0,4 L/kg (%CV=13%). Se encuentra levemente unido a proteínas plasmáticas.

Metabolismo y eliminación:

Temozolomida se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico en las especies activas, 3-metil-(triazeno-1-yl)imidazol-4-carboxamida (MTIC) y en el metabolito ácido temozolomida. MTIC se hidroliza aún en 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC) el que es conocido por ser un intermediario en la biosíntesis de ácido nucleico y metilhidrazina el cual se cree que es la especie activa alquilante. Las enzimas del citocromo P450 sólo juega un papel menor en el metabolismo de temozolomida y de MTIC. Con relación a AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es 2,4% y 23%, respectivamente. Aproximadamente 38% de dosis radiactiva total de temozolomida administrada se recuperó después de 7 días; 37,7 % en orina y 0,8% en heces. La mayoría de la recuperación de radioactividad en orina es en forma de temozolomida sin cambios (5,6%), AIC (12%), metabolito de ácido temozolomida (2,3%) y metabolito(s) polar sin identificación (17%). El clearance global de temozolomida es aproximadamente 5,5 L/h/m².

Poblaciones especiales:

Ancianos:

Los análisis farmacocinéticos indicaron que entre el rango de edades de 19 a 78 años no hay influencia en la farmacocinética de temozolomida.

En estudios de astrcitoma anaplastico los pacientes de 70 años o más tuvieron altas incidencia de neutropenia grado 4 y trombocitopenía grado 4 durante el primer ciclo de tratamiento comparado con pacientes menores a 70 años.

Género:

Análisis farmacocinéticos poblacionales indican que las mujeres tienen un clearance aproximadamente 5% menor (ajustado por área de superficie corporal) para temozolomida que los varones. Las mujeres tienen mayor incidencia de neutropenia y trombocitopenia grado 4 en el primer ciclo de terapia que los varones.

Raza:

No se ha estudiado el efecto de la raza sobre la farmacocinética de temozolomida.

Uso de tabaco:

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que el clearance oral de temozolomida es similar en fumadores y en no fumadores.

Posología y forma de administración:

La dosis de temozolomida debe ajustarse de acuerdo al nadir y recuento de neutrófilos y de plaquetas en el ciclo previo y a los recuentos de neutrófilos y plaquetas al momento de iniciar el siguiente ciclo.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Temozolomida se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de temozolomida en monoterapia.

Fase concomitante

Se administra temozolomida a una dosis de 75 mg/m² al día por vía oral durante 42 días como tratamiento concomitante a la radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones). No se harán reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de temozolomida de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La dosis de temozolomida se puede continuar durante todo el periodo concomitante de 42 días (hasta 49 días) si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$, toxicidad no hematológica según los Criterios de Toxicidad Común (CTC) \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos). Durante el tratamiento se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de temozolomida se deberá interrumpir o suspender durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la **Tabla 1**.

Tabla 1. Interrupción o suspensión de la administración de temozolomida durante el tratamiento concomitante de temozolomida (TMZ) y radioterapia

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

(a): El tratamiento con temozolomida concomitante se puede continuar si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$, toxicidad no hematológica según CTC \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Fase de monoterapia

Cuatro semanas después de completar la fase de Temozolomida + Radioterapia, se administran hasta 6 ciclos de Temozolomida en monoterapia. La dosis en el Ciclo 1 monoterapia es de 150mg/m^2 una vez al día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al principio del Ciclo 2, la dosis se aumenta a 200mg/m^2 si la toxicidad no hematológica según CTC en el Ciclo 1 es de Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$. Si la dosis no se aumentó en el Ciclo 2, no se deberá aumentar la dosis en los ciclos posteriores. Si se aumentó la dosis, se mantiene a 200mg/m^2 al día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si se produce toxicidad. Las reducciones y suspensiones de dosis durante la fase de monoterapia se deberán realizar de acuerdo a las Tablas 2 y 3.

Durante el tratamiento se deberá realizar un hemograma completo en el Día 22 (21 días después de la primera dosis de Temozolomida). La dosis de Temozolomida se reducirá o suspenderá de acuerdo a la Tabla 3.

Tabla 2- Niveles de dosis de Temozolomida en monoterapia

Nivel de dosis	Dosis ($\text{mg/m}^2/\text{día}$)	Observaciones
-1	100	Reducción 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 o suspensión de la dosis de Temozolomida durante la monoterapia

Toxicidad	Reducir temozolomida 1 nivel de dosis ^a	Suspender Temozolomida
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x10 ⁹ /l	Ver nota b
Recuento de trombocitos	<50 x10 ⁹ /l	Ver nota b
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 según CTC	Grado 4 ^b según CTC

(a): Los niveles de dosis de Temozolomida aparecen en la Tabla 2.

(b): Se suspende Temozolomida si:

- El nivel de dosis -1 (100 mg/m²) todavía provoca toxicidad inaceptable.
- La misma toxicidad no hematológica de Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) vuelve a aparecer tras la reducción de dosis.

Glioma maligno recurrente o progresivo:

Pacientes adultos

Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, Temozolomida se administra por vía oral 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.

Pacientes pediátricos

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, un ciclo de tratamiento es de 28 días.

Temozolomida se administra por vía oral 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). Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia deben recibir una dosis inicial de 150 mg/m² una vez al día durante 5 días, con dosis escalada hasta 200 mg/m² una vez al día durante 5 días en el siguiente ciclo si no apareciera toxicidad hematológica. No hay experiencia clínica sobre el uso de Temozolomida 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 temozolomida fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de Temozolomida a pacientes con disfunción hepática grave (Clase III de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la temozolomida, es improbable que se

requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática o renal grave. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar Temozolomida a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético, el aclaramiento de la temozolomida no se ve afectado por la edad. Sin embargo, se debe tener precaución especial cuando se administre Temozolomida a pacientes de edad avanzada.

Forma de administración:

Temozolomida Biotechno Pharma debe administrarse en estado de ayuno.

Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua y no deben abrirse o masticarse.

Puede administrarse terapia antiemética antes o después de la administración de Temozolomida Biotechno Pharma.

Si después de la administración de la dosis se produce vómito, no debe administrarse una segunda dosis ese día.

Astrocitoma anaplastico refractario:

La dosis de Temozolomida Biotechno Pharma debe ajustarse de acuerdo al nadir y recuento de neutrófilos y de plaquetas en el ciclo previo y los recuentos de neutrófilos y plaquetas al momento de iniciar el siguiente ciclo. La dosis inicial es de 150 mg/m^2 por vía oral una vez al día durante 5 días por cada ciclo de tratamiento de 28 días. Si tanto el nadir y el día de la dosis (Día 29, Día 1 del siguiente ciclo), el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) son $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ($1.500/\mu\text{L}$) y ambos, el nadir y el Día 29, Día 1 del siguiente ciclo, el recuento de plaquetas es $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ($100.000/\mu\text{l}$), la dosis de Temozolomida Biotechno Pharma se puede aumentar a $200 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 5 días consecutivos por cada ciclo de tratamiento de 28 días. Durante el tratamiento, se debe obtener un recuento sanguíneo completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de ese día, y semanalmente hasta que ANC se encuentre por encima de $1,5 \times 10^9/\text{L}$ ($1.500/\mu\text{L}$) y el recuento de plaquetas exceda los $100 \times 10^9/\text{l}$ ($100.000/\mu\text{L}$). El siguiente ciclo con Temozolomida Biotechno Pharma no debe comenzarse hasta que el recuento de plaquetas y ANC sobrepasen estos niveles. Si ANC cae por debajo de $<1,0 \times 10^9/\text{L}$ ($1.000/\mu\text{l}$) o el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9/\text{L}$ ($50.000/\mu\text{l}$) durante cualquier ciclo, el siguiente ciclo debe reducirse en 50 mg/m^2 , pero no por debajo de los 100 mg/m^2 , la dosis más baja recomendada (Ver **Tabla 4**).

La terapia con Temozolomida Biotechno Pharma puede continuarse hasta la progresión de la enfermedad. En el estudio clínico, el tratamiento podría continuarse durante un máximo de 2 años; pero se desconoce el tiempo de duración óptimo de la terapia. Para el cálculo de la dosis de Temozolomida Biotechno Pharma basado en el área de superficie corporal (BSA), ver **Tabla 5**. Para la sugerencia de combinaciones de la cápsula basadas en la dosis diaria, ver **Tabla 6**.

Tabla 4 - Tabla de Modificación de la Dosis.

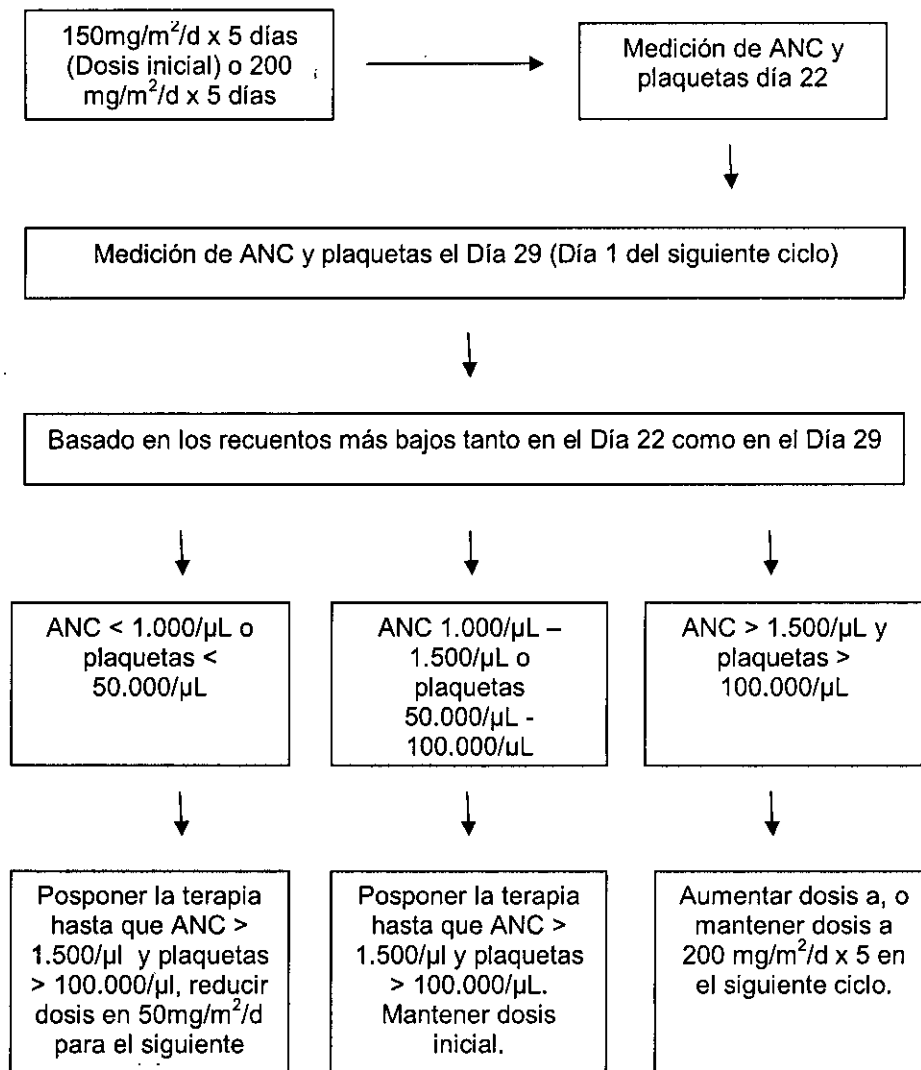


Tabla 5		
Cálculo de la dosis diaria en base al área de superficie corporal (BSA) por 5 días consecutivos por tratamiento de 28 días para el ciclo de quimioterapia inicial (150 mg/m ²) y para los subsiguientes ciclos de quimioterapia (200mg/m ²) para pacientes en los que el nadir y el día de dosis (Día 29, Día 1 del siguiente ciclo) recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es > 1,5 10 ⁹ /L (1,500/μL) y cuyo nadir y Día 29, Día 1 del siguiente ciclo el recuento de plaquetas es > 100 x 10 ⁹ /L (100,000/μL).		
Total área de superficie corporal (BSA) (m ²)	150 mg/m ² (mg diarios)	200 mg/m ² (m ² diarios)
0.5	75	100
0.6	90	120
0.7	105	140
0.8	120	160
0.9	135	180
1.0	150	200
1.1	165	220
1.2	180	240
1.3	195	260
1.4	210	280
1.5	225	300
1.6	240	320
1.7	255	340
1.8	270	360
1.9	285	380
2.0	300	400
2.1	315	420
2.2	330	440
2.3	345	460
2.4	360	480
2.5	375	500

Tabla 6				
Combinación de cápsulas suregidas basadas en la Dosis Diaria				
Cantidad de Cápsulas Diarias por Concentración (mg)				
Total Dosis Diaria (mg)	250	100	20	5
200	0	2	0	0
205	0	2	0	1
210	0	2	0	2
215	0	2	0	3
220	0	2	1	0
225	0	2	1	1
230	0	2	1	2
235	0	2	1	3
240	0	2	2	0

245	0	2	2	1
250	1	0	0	0
255	1	0	0	1
260	1	0	0	2
265	1	0	0	3
270	1	0	1	0
275	1	0	1	1
280	1	0	1	2
285	1	0	1	3
290	1	0	2	0
295	1	0	2	1
300	0	3	0	0
305	0	3	0	1
310	0	3	0	2
315	0	3	0	3
320	0	3	3	0
325	0	3	3	1
330	1	0	4	0
335	1	0	4	1
340	0	3	2	0
345	0	3	2	1
350	1	1	0	0
355	1	1	0	1
360	1	1	0	2
365	1	1	0	3
370	1	1	1	0
375	1	1	1	1
380	1	1	1	2
385	1	1	1	3
390	1	1	2	0
395	1	1	2	1
400	0	4	0	0
405	0	4	0	1
410	0	4	0	2
415	0	4	0	3
420	0	4	1	0
425	0	4	1	1
430	1	1	4	0
435	0	4	1	3
440	0	4	2	0
445	0	4	2	1
450	1	2	0	0
455	1	2	0	1
460	1	2	0	2
465	1	2	0	3

470	1	2	1	0
475	1	2	1	1
480	1	2	1	2
485	1	2	1	3
490	1	2	2	0
495	1	2	2	1
500	2	0	0	0

Advertencias:

Los pacientes que recibieron concomitantemente Temozolomida y radioterapia 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 radioterapia 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 linfopenia sea de un grado ≤ 1 .

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

Terapia antiemética: Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con Temozolomida y se facilitan las siguientes directrices:

Pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico:

- Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de temozolomida concomitante,
- Se recomienda enérgicamente la profilaxis antiemética durante la fase de monoterapia.

Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo:

Los pacientes que hayan experimentado fuertes vómitos (Grado 3 ó 4) en ciclos de tratamiento previos pueden precisar tratamiento antiemético.

Parámetros de laboratorio antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$. Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN se encuentre por encima de $1,5 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas supere las $100 \times 10^9/L$. Si el RAN disminuyera a $< 1 \times 10^9/L$ o el recuento de trombocitos 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 Temozolomida en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada.

Uso en pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) 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 Biotechno Pharma a pacientes de edad avanzada.

Pacientes varones

La temozolomida puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, se advierte 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 crío-conservación del esperma antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con temozolomida.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa; por lo tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones:

El tratamiento con temozolomida puede producir mielosupresión.

Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben tener neutrófilos $1,5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$. El paciente se debe controlar a los 21 días después de la primera dosis y semanalmente hasta que los neutrófilos se encuentren por arriba de $1,5 \times 10^9/L$ las plaquetas excedan el $100 \times 10^9/L$. En estudios clínicos si las plaquetas son $< 50 \times 10^9/L$ o los neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/L$ la siguiente dosis se redujo en 50 mg/m^2 pero no menos de 100 mg/m^2 .

Los pacientes que no toleran 100 mg/m^2 no deben recibir temozolomida. La mielosupresión generalmente ocurre tarde en el ciclo de tratamiento. Los nadires medios ocurrieron a los 26 días para las plaquetas (rango 21 a 40 días) y a los 28 días para los neutrófilos (rango 1 a 44 días).

Sólo el 14 % (22/158) de los pacientes que tuvieron nadir de neutrófilos y 20% (32/158) que tuvieron nadir plaquetario pudo haber demorado el comienzo del siguiente ciclo. Los recuentos de neutrófilos y plaquetas regresaron al nivel normal, en promedio, dentro de los 14 días de recuento de nadir.

Embarazo:

Temozolomida puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Cinco días consecutivos de administración oral de $75 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en ratas y $150 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en conejos durante el periodo de organogénesis (3/8 y 3/4 del máximo recomendado para las dosis humanas,

respectivamente) provocó numerosas malformaciones de los órganos externos, tejidos blandos, y esqueleto en ambas especies. Las dosis de 150 mg/m²/día en ratas y conejos también provocan embrioletalidad, tal como lo indicaron el aumento de resorciones. No existen estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma esta droga, la paciente debe ser advertida del peligro potencial para el feto. Las mujeres con potencial de procreación debe estar advertidas de evitar quedar embarazadas durante la terapia con temozolomida.

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. La administración de Temozolomida con ranitidina no provocó modificaciones del grado de absorción de la temozolomida o de la exposición a 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, Temozolomida no debe administrarse junto a alimentos.

En base a un análisis farmacocinético poblacional 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 importante disminución del aclaramiento de la temozolomida.

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

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

Reacciones adversas:

En pacientes tratados con temozolomida, ya sea en combinación con radioterapia para glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, o en monoterapia tras radioterapia para glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, o sola en pacientes con glioma recurrente o progresivo, las reacciones adversas muy frecuentes 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 rash muy frecuentemente en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico que recibieron temozolomida en combinación con radioterapia 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 tal y como muestran las tablas 4 y 5. Después de cada tabla se recogen las frecuencias relativas a los parámetros de laboratorio de grados 3 y 4.

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.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4 Temozolomida y radioterapia: Acontecimiento derivados del tratamiento durante el tratamiento concomitante y en monoterapia,

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); Poco Frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$)		
Clasificación por aparatos	Temozolomida + radioterapia concomitante n=288*	Temozolomida en monoterapia n=224
Infecciones e Infestaciones		
Frecuentes	Candidiasis oral, herpes simple, infección, faringitis, infección de las heridas.	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 del metabolismo y de la nutrición		
Muy Frecuentes	Anorexia.	Anorexia.
Frecuentes	Hiperglucemia, disminución de peso.	Disminución de peso.
Poco Frecuentes	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.
Poco Frecuentes	Agitación, apatía, trastornos de conducta, depresión, alucinaciones.	Alucinaciones, amnesia.
Trastornos del sistema nervioso		
Muy Frecuentes	Cefalea.	Cefalea y 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.

Poco Frecuentes	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.
Poco Frecuentes	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 del oído y del laberinto		
Frecuentes	Trastornos auditivos.	Trastornos auditivos, tinnitus.
Poco Frecuentes	Otalgia, hiperacusia, tinnitus, otitis media.	Sordera, otalgia, vértigo.
Trastornos cardíacos		
Poco Frecuentes	Palpitaciones	
Trastornos vasculares		
Frecuentes	Edema, edemas de las piernas, hemorragia.	Edemas 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,	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 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 transpiración.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
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 aparato reproductor y de la mama		
Poco Frecuentes	Impotencia.	Amenorrea, dolor en las mamas, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar 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, alteraciones 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 de la cara, alteración del gusto.

*Un paciente que se aleatorizó al brazo de radioterapia únicamente, recibió temozolomida + radioterapia.

Resultados de laboratorio: Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluida temozolomida.

Cuando las alteraciones en las pruebas de laboratorio y las reacciones adversas se sumaron entre las fases de tratamiento concomitante y monoterapia, se observaron alteraciones en neutrófilos de Grado 3 o de Grado 4, incluyendo acontecimientos neutropénicos, en el 8 % de los pacientes. Se observaron alteraciones en los trombocitos de Grado 3 o Grado 4, incluyendo acontecimientos trombocitopénicos en el 14 % de los pacientes que recibieron Temozolomida.

Glioma maligno recurrente o progresivo

En ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento fueron de tipo gastrointestinal, en concreto náuseas (43 %) y vómitos (36 %). Estas reacciones fueron por lo general de Grado 1 ó 2 (0 - 5 episodios de vómito en 24 horas) y fueron de carácter auto-limitado o se controlaron rápidamente con tratamiento antiemético estándar. La incidencia de fuertes náuseas y vómitos fue del 4%.

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

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento: Glioma maligno recurrente o progresivo.	
Muy Frecuentes (> 1/10); comunes (> 1/100, < 1/10); Poco Frecuentes (> 1/1000, < 1/100); Raras (> 1/10000, < 1/1000); Muy raras (< 1/10000) (CIOMS III)	
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).
Pocos 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 del tejido subcutánea	
Frecuentes	Rash, prurito, alopecia.
Muy raras	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 alérgica, incluyendo anafilaxia, Angioedema.

Otra Reacción adversa notificada después de la comercialización de Temozolomida:

Riesgo de alteración de la función hepática: se ha advertido sobre el riesgo de alteraciones hepáticas en pacientes tratados con temozolomida. La toxicidad puede producirse incluso varias semanas luego de comenzado el tratamiento; por tanto, se recomienda realizar pruebas de función hepática regularmente durante el mismo.

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 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.

En un análisis de farmacocinética poblacional sobre la experiencia en ensayos clínicos se disponía de los datos del nadir 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 Grado 4 (RAN < 500 células/microlitro), 12 % frente al 5 %, y trombocitopenia (< 20.000 células/microlitro), 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 Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 4 % de los hombres, y trombocitopenia 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 Grado 4 en el 3 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres, y trombocitopenia Grado 4 en el 1 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres. 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 Temozolomida. 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.

Sobredosificación:

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1.000 Y 1.250 mg/m² (dosis total por ciclo de 5 días). La toxicidad limitante de dosis fue hematológica y se notificó con todas las dosis, pero se espera que sea más grave a dosis más altas. Un paciente recibió una sobredosis de 10.000 mg (dosis total por ciclo de 5 días) y los efectos adversos que se notificaron fueron pancitopenia, piroxia, fracaso multiorgánico y muerte. Se han notificado casos de pacientes que han tomado la dosis recomendada durante más de 5 días el tratamiento (hasta 64 días) notificándose reacciones adversas que incluían supresión de médula ósea, con o sin infección algunos casos grave y prolongada con resultado de muerte. En caso de sobredosis, es necesaria una evaluación hematológica. Se deben tomar medidas generales de soporte si fuera necesario.

Ante la eventualidad de un Sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666/2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Al abrigo de la luz y la humedad

Presentación:

Envases conteniendo 5 y 21 cápsulas de 20 mg, 100 mg y 250 mg.

RECORDATORIO:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° XX.XXX

BIOTECHNO PHARMA S.A. – Av. Vélez Sarsfield 5780 – MUNRO (1606) –

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Diego Hunicken - Farmacéutico.

Tel.: (011) – 4762 -0201

Elaborado en Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK)

Beccar - Provincia de Buenos Aires – Argentina

Laprida 43 (CP B1870CNA) – Avellaneda - Provincia de Buenos Aires - Argentina

Fecha de Última Revisión: Octubre de 2015.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



HUNICKEN Diego-Sebastián

Proyecto de prospecto

Página 18 de 18

Página 18 de 18

9. Proyecto de rótulos

9.2 ETIQUETA ENVASE SECUNDARIO (ES)

**TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®
TEMOZOLOMIDA 20 MG
CAPSULAS**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada capsula contiene:

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

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

Contenido: Blíster conteniendo 5 cápsulas

MODO DE CONSERVACIÓN: deberá mantenerse en su envase original entre 15 y 30 grados centígrados, al abrigo de la luz y la humedad.

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

BIOTECHNO PHARMA S.A. – Av. Vélez Sarsfield 5780 – MUNRO (1606) –

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Diego Hunicken - Farmacéutico.

Tel.: (011) – 4762 -0201

Elaborado en Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK)

Beccar - Provincia de Buenos Aires – Argentina

Laprida 43 (CP B1870CNA) – Avellaneda - Provincia de Buenos Aires - Argentina

Este rótulo se utiliza también para los envases conteniendo 21 cápsulas (*para venta al público*).



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



HUNICKEN Diego Sebastian

Proyecto de rótulos

Página 1 de 1

Página 1 de 1

9. Proyecto de rótulos

9.2 ETIQUETA ENVASE SECUNDARIO (ES)

**TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA®
TEMOZOLOMIDA 100 MG
CAPSULAS**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada capsula contiene:

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

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

Contenido: Blíster conteniendo 5 cápsulas

MODO DE CONSERVACIÓN: deberá mantenerse en su envase original entre 15 y 30 grados centígrados, al abrigo de la luz y la humedad.

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

BIOTECHNO PHARMA S.A. – Av. Vélez Sarsfield 5780 – MUNRO (1606) –

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Diego Hunicken - Farmacéutico.

Tel.: (011) – 4762 -0201

Elaborado en Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK)

Beccar - Provincia de Buenos Aires – Argentina

Laprida 43 (CP B1870CNA) – Avellaneda - Provincia de Buenos Aires - Argentina

Este rótulo se utiliza también para los envases conteniendo 21 cápsulas (*para venta al público*).



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



HUNICKEN Diego. Sebastián

Proyecto de rótulos

Página 1 de 1

Página 1 de 1



12 de abril de 2016

DISPOSICIÓN N° 3683

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57889

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000450-13-3

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TEMOZOLOMIDA 20 mg - CAPSULA DURA

TEMOZOLOMIDA 100 mg - CAPSULA DURA

TEMOZOLOMIDA 250 mg - CAPSULA DURA



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 11 DE ABRIL DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 3683

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 57889

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOTECHNO PHARMA SA

N° de Legajo de la empresa: 7396

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA

Nombre Genérico (IFA/s): TEMOZOLOMIDA

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



TEMOZOLOMIDA 20 mg

Excipiente (s)

GELATINA 40 mg CÁPSULA
AGUA PURIFICADA 7,5 mg CÁPSULA
LAURIL SULFATO DE SODIO 1,5 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,5 mg CÁPSULA
COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,5 mg CÁPSULA
LACTOSA ANHIDRA 182,2 mg POLVO
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 11 mg POLVO
ACIDO TARTARICO 2,2 mg POLVO
ACIDO ESTEARICO 4,4 mg POLVO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,2 mg POLVO

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SÉMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: ENVASES CONTENIENDO 5 Y 21 CÁPSULAS DE 20 MG

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 5 O 21 CAPSULAS DE 20MG

Presentaciones: 5, 21

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C. AL ABRIGO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01AX03

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Temozolomida Biotechno Pharma está indicado en el tratamiento de pacientes con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presenta recurrencia o progresión después de terapia estándar

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOTECHNO PHARMA SRL	2279/15	VELEZ SARFIELD 5780	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AD), CABA



Nombre comercial: TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA

Nombre Genérico (IFA/s): TEMOZOLOMIDA

Concentración: 250 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

TEMOZOLOMIDA 250 mg

Excipiente (s)

GELATINA 60 mg CÁPSULA
LAURIL SULFATO DE SODIO 2,25 mg CÁPSULA
LACTOSA ANHIDRA 154,3 mg POLVO
COLORANTE INDIGO FD&C NRO1 0,75 mg CÁPSULA
AGUA PURIFICADA 11,25 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,75 mg CÁPSULA
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 22,5 mg POLVO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,7 mg POLVO
ACIDO TARTARICO 9 mg POLVO
ACIDO ESTEARICO 13,5 mg POLVO

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: ENVASES CONTENIENDO 5 Y 21 CÁPSULAS DE 250 MG

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 5 O 21 CAPSULAS DE 250 MG

Presentaciones: 5, 21

Período de vida útil: 24 MESES

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2151
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C. AL ABRIGO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01AX03

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Temozolomida Biotechno Pharma está indicado en el tratamiento de pacientes con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presenta recurrencia o progresión después de terapia estándar

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
--------------	---	------------------------	-----------	------

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------------------	---------	------------	---------------------------	---------------------

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOTECHNO PHARMA SRL	2279/15	VELEZ SANSFIELD 5780	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: TEMOZOLOMIDA BIOTECHNO PHARMA

Nombre Genérico (IFA/s): TEMOZOLOMIDA

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TEMOZOLOMIDA 100 mg

Excipiente (s)
COLORANTE VERDE FD Y C N°3 (CI 42053) 0,6 mg CÁPSULA
GELATINA 48 mg CÁPSULA
LACTOSA ANHIDRA 175,7 mg POLVO
ACIDO TARTARICO 3 mg POLVO
AGUA PURIFICADA 9 mg CÁPSULA
LAURIL SULFATO DE SODIO 1,8 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,6 mg CÁPSULA
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 15 mg POLVO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,3 mg POLVO
ACIDO ESTEARICO 6 mg POLVO

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: ENVASES CONTENIENDO 5 Y 21 CÁPSULAS DE 100 MG

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 5 O 21 CAPSULAS DE 100 MG

Presentaciones: 5, 21

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C. AL ABRIGO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01AX03

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ÓRAL

Indicaciones: Temozolomida Biotechno Pharma está indicado en el tratamiento de pacientes con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presenta recurrencia o progresión después de terapia estándar

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOTECHNO PHARMA SRL	2279/15	VELEZ SANSFIELD 5780	MUNRO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-0001-000450-13-3



CHIALE Carlos /
CUIL 20120911

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA