



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-15567178-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-15567178-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma VARIFARMA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VARIZOLOMIDA / TEMOZOLAMIDA Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS / TEMOZOLAMIDA 20 mg, 100 mg y 250 mg; aprobada por Certificado N° 56.114.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma VARIFARMA S.A propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VARIZOLOMIDA / TEMOZOLAMIDA Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS / TEMOZOLAMIDA 20 mg, 100 mg y 250 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-33125250-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-33125283-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.114, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-15567178-APN-DGA#ANMAT

VARIZOLOMIDA

Temozolomida

Cápsulas

Venta bajo receta archivada
Vía de administración oral

Industria Argentina

Composición cualitativa y cuantitativa:

Varizolomida 20 mg:
Cada cápsula contiene:

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

Varizolomida 100 mg:
Cada cápsula contiene:

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

Varizolomida 250 mg:
Cada cápsula contiene:

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

Acción terapéutica:

Antineoplásico. Código ATC: L01AX03

Indicaciones:

Varizolomida está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente con tratamiento en monoterapia.

IF-2020-16069429-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvina A. Gosio
C.I. 12131 M.B. 14006
Laboratorio Farilarma S.A.

- niños a partir de 3 años de edad, adolescentes y 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 es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química a la monometil tizenoimidazol carboxamida activa (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. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

Eficacia clínica y seguridad

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

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

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

El hazard ratio (HR) para la supervivencia global fue de 1,59 (95% IC para HR=1,33 - 1,91) con un rango logarítmico de $p < 0,0001$ a favor del brazo de TMZ. La probabilidad estimada de sobrevivir 2 o más años (26% frente a 10%) es mayor para el brazo de RT + TMZ. La adición de TMZ concomitante a la RT, seguida de TMZ en monoterapia en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, demostró una mejoría en la supervivencia global (SG) estadísticamente significativa en comparación con la RT sola. Los resultados del ensayo no fueron coherentes en el subgrupo de pacientes con un estado funcional bajo (Performance Status OMS PS =2, n=70), en el que la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión fueron similares en ambos brazos. No obstante, este grupo de pacientes no parece presentar riesgos inaceptables.

Glioma maligno recurrente o progresivo

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

En el ensayo aleatorizado de brazo control activo, la SLP a los 6 meses fue significativamente mayor para TMZ que para la procarbazona (21% frente al 8%,

IF-2020-16069429-APN-DGA#ANMAT

respectivamente - prueba de chi-cuadrado $p=0,008$) con una mediana de la SLP de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (Test de rango logarítmico, $p=0,0063$). La mediana de la supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para TMZ y procarbazina, respectivamente (rango logarítmico de $p=0,33$). A los 6 meses la fracción de pacientes que sobrevivieron fue significativamente superior en el brazo de TMZ (60%) en comparación con el brazo de procarbazina (44%) (prueba de chi-cuadrado $p=0,019$). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa se observó un beneficio en aquellos con un KPS ≥ 80 .

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

Astrocitoma anaplásico recurrente

En un ensayo de fase II, multicéntrico y prospectivo, dirigido a evaluar la seguridad y la eficacia de la TMZ oral en el tratamiento de pacientes con un astrocitoma anaplásico en su primera recaída, la SLP a los 6 meses fue del 46%. La mediana de la SLP fue de 5,4 meses. La mediana de la supervivencia global fue de 14,6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación practicada por un revisor central, fue del 35% (13 RC y 43 RP) en la población analizada por intención de tratar (ITT) $n=162$. Se comunicó enfermedad estable en 43 pacientes. La supervivencia libre de episodios a los 6 meses en la población analizada por ITT fue del 44%, con una mediana de la supervivencia libre de episodios de 4,6 meses, cifra que fue similar a la hallada en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. En la población elegible desde el punto de vista de la histología, los resultados de eficacia fueron similares. El alcance de una respuesta objetiva radiológica o el mantenimiento del estado libre de progresión de la enfermedad se asoció firmemente al mantenimiento o la mejoría de la calidad de vida.

Población pediátrica

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

Farmacocinética:

Temozolomida se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico en las especies activas, 3-metil-(triazen-1-yl)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 $\sim 2,4\%$ y 23% , respectivamente. In vivo, el $t_{1/2}$ de MTIC fue similar a la de TMZ, 1,8 h.

Absorción:

Tras la administración oral a pacientes adultos, TMZ 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 TMZ marcada con

Farm. Silvana A. Gosio
M.N. 12121 M.B. 1406
IF-2020-16069429-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio Valfarma S.A.

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

Distribución

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

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

Eliminación

La vida media en el plasma ($t_{1/2}$) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del ^{14}C es la renal. Tras la administración oral, aproximadamente el 5% al 10% de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares sin identificar.

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

Poblaciones especiales:

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

Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos; no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1.000 mg/m² por ciclo en niños y en adultos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad tras un solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), 3 ciclos y 6 ciclos en ratas y perros. Las dianas principales de la toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linforreticular, los testículos, el tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para del 60% al 100% de las ratas y perros tratados, se produjo la degeneración de la retina. La mayoría de la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto las reacciones adversas sobre el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. No obstante, dado que las dosis implicadas en la degeneración de la retina se encontraban en el intervalo de dosis letal y no se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, no se consideró que este resultado tuviera relevancia clínica.

TMZ es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. TMZ es más tóxica en la rata y el perro que en los seres humanos, y la dosis clínica se acerca a la dosis letal mínima en ratas y perros. Las reducciones, relacionadas con la dosis, en los leucocitos y las plaquetas parecen ser unos indicadores sensibles de toxicidad. En el estudio de administración a ratas durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en perros no se observaron tumores o alteraciones preneoplásicas. La rata parece

IF-2020-16069429-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvina A. Gosis
M. P. 14609
Dirección de Farmacia
Laboratorio Vanifarma S.A.

ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de TMZ, con la aparición de los primeros tumores dentro de los 3 meses del inicio del tratamiento. Este periodo de latencia es muy corto incluso para un agente alquilante.

Los resultados de los test de Ames/salmonella y de aberración cromosómica en Linfocitos de Sangre Periférica Humana (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagenicidad.

Posología y forma de administración:

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 recomiendan 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 TMZ ^a	Suspensión de TMZ
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 TMZ 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 150 mg/m² una vez al día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al principio del Ciclo 2, la dosis se aumenta a 200 mg/m² 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

IF-2020-16069429-APN-DGA#ANMAT

Farm. Sirona A. Gosis
M.N. 12181 M.P. 14605
Directora Técnica
Laboratorio S.A.

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 200 mg/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.

Nivel de Dosis	Dosis (mg/m ² /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 TMZ 1 nivel de dosis ^a	Suspender TMZ
Recuento Absoluto de Neutrófilos	$< 1,0 \times 10^9/L$	Ver nota b
Recuento de Trombocitos	$< 50 \times 10^9/L$	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 TMZ aparecen en la Tabla 2.

^b Se suspende TMZ si:

- El nivel de dosis -1 (100 mg/m^2) 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 y pediátricos de 3 años de edad o mayores

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/m^2 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/m^2 una vez al día, a incrementar en el segundo ciclo a 200 mg/m^2 una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica (ver Advertencias y Precauciones).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse Temozolomida en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada (ver Advertencias y Precauciones, y Características Farmacológicas). No se ha establecido la seguridad y eficacia de TMZ en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

IF-2020-16069429-APN-DGA#ANMAT

Farm. Sivilva A. Gosis
 Dirección N.º 1405
 Laboratorio Farmarma S.A.

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 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 la temozolomida no se ve afectado por la edad. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada (>70 años de edad) parecen tener un aumento de neutropenia y trombocitopenia (ver Advertencias y Precauciones).

Forma de administración:

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

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en Composición cualitativa y cuantitativa.

Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).

Mielosupresión severa (ver Advertencias y Precauciones).

Advertencias:

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones

Durante el tratamiento con TMZ, se han observado infecciones oportunistas (como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y reactivación de infecciones (como VHB, CMV) (ver Reacciones Adversas).

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.

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

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 Varizolomida 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 se administra durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban

Varizolamida, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen. Se han notificado casos de insuficiencia respiratoria mortal en pacientes en tratamiento con TMZ, en particular en combinación con dexametasona u otros esteroides.

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

Se han notificado lesiones hepáticas incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con TMZ (ver Reacciones adversas). Se deben determinar los valores basales de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Si fueran anómalos, el médico debe evaluar el beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con temozolamida, incluyendo el riesgo potencial de insuficiencia hepática mortal. En pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas se deben repetir en mitad del ciclo. En todos los pacientes, las pruebas de la función hepática se deben repetir después de cada ciclo de tratamiento. El médico debe evaluar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento en pacientes con anomalías significativas de la función hepática. La toxicidad hepática puede aparecer varias semanas o más, después del último tratamiento con temozolomida.

Neoplasias malignas

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

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

Los pacientes en tratamiento con TMZ 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 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

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. Farmacia
Laboratorio Valparaíso S.A.
IF-2020-16069429-APN-DGA#ANMAT

recuento de plaquetas supere las $100 \times 10^9/L$. Si el RAN disminuyera a $< 1,0 \times 10^9/L$ 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 Varizolomida 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 crioconservación del esperma antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con temozolomida.

Lactosa:

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:

Embarazo:

No hay datos en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m^2 de TMZ se observó teratogenia y/o toxicidad fetal (ver Datos preclínicos de seguridad).

Varizolomida 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.

Lactancia

Se desconoce si TMZ se excreta en la leche materna; por tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con TMZ.

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de un método anticonceptivo efectivo para evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ.

Fertilidad masculina

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12174 M.P. 24695
IF-2020-16069429-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio Varifarma S.A.

La influencia de TMZ sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña debido a la fatiga y somnolencia (ver Reacciones adversas).

Interacciones:

En otro estudio en fase I la administración de Temozolamida 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, la Temozolomida no debe administrarse junto a alimentos.

En base a un análisis de farmacocinética poblacional observado en ensayos en Fase II, la administración concomitante de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H_2 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.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Experiencia de ensayos clínicos

En pacientes tratados con TMZ en los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea, fatiga, convulsiones y erupción. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se notificaron frecuentemente; la frecuencia de los hallazgos de laboratorio de Grado 3 - 4 se presenta después de la Tabla 4.

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%.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y notificadas con el uso de TMZ poscomercialización se enumeran en la Tabla 4. Estas reacciones se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14906
IF-2020-16069429-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio Varifarma S.A.

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

Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección, herpes zóster, faringitis ^a , candidiasis oral
Poco frecuentes:	Infección oportunista (incluyendo neumonía por P carinii), sepsis [†] , meningoencefalitis herpética [†] , infección por CMV, reactivación de la infección por CMV, virus de la hepatitis B [†] , 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 febril, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuente:	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica [†] , pancitopenia, petequias
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacción alérgica
Poco frecuentes:	Anafilaxia
Trastornos endócrinos	
Frecuentes:	Cushingoide ^c
Poco frecuentes:	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglucemia
Poco frecuentes:	Hipocalemia, fosfatasa alcalina elevada
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio
Poco frecuentes:	Trastorno del comportamiento, labilidad emocional, alucinación, apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Convulsiones, hemiparesia, afasia/disfasia, cefalea
Frecuentes:	Ataxia, deterioro del equilibrio, deterioro de la percepción, concentración deteriorada, disminución del nivel de conciencia, mareo, hipoestesia, memoria alterada, trastorno neurológico, neuropatía ^d , parestesia, somnolencia, trastorno del habla, perversión del gusto, temblor
Poco frecuentes:	Estatus epiléptico, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, parosmia, anomalía de la marcha, hiperestesia, alteración sensitiva, coordinación anormal
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Hemianopía, visión borrosa, trastorno de la visión ^e , defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular
Poco frecuentes:	Agudeza visual disminuida, ojos secos
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Sordera ^f , vértigo, acúfenos, dolor de oídos ^g
Poco frecuentes:	Daño del oído, hiperacusia, otitis media
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Palpitación
Trastornos vasculares:	
Frecuentes:	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 S.P. 14805
Laboratorio Vialmar S.A.

IF-2020-16069429-APN-DGA#ANMAT

Frecuentes:	Neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta
Poco frecuentes:	Fallo respiratorio [†] , neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, dolor abdominal ^h , dispepsia, disfagia
Poco frecuentes:	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, hemorroides, boca seca
Trastornos hepato biliares:	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática [†] , daño hepático, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia
Frecuentes:	Eritema, piel seca, prurito
Poco frecuentes:	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritroderma, exfoliación de la piel, reacción de fotosensibilidad, urticaria, exantema, dermatitis, sudoración aumentada, pigmentación anormal
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
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama, impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, síntomas de tipo gripal, astenia, malestar general, dolor, edema, edema periférico ⁱ
Poco frecuentes:	Empeoramiento de la enfermedad, rigores, edema de cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de diente
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas ^l , peso disminuido, peso aumentado
Poco frecuentes:	Gamma-glutamilttransferasa 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

^l 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

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico
Resultados de laboratorio

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 1215 / M.P. 14606
Directora Técnica

IF-2020-16069429-APN-DGA#ANMAT

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

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.

Género

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.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3 - 18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. 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 TMZ en niños menores de 3 años.

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, pirexia, fracaso multiorgánico y muerte. Se han notificado casos de pacientes que han tomado la dosis recomendada durante más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) notificándose reacciones adversas que incluían supresión de

médula ósea, con o sin infección, en 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.

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Presentación:

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

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia Médica y no puede repetirse sin una nueva receta.”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado No: 56.114

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar - Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

ENE20

IF-2020-16069429-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14605
Laboratorio Varifarma S.A



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-15567178 PROSP

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.20 07:34:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.20 07:33:18 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-32150139- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-32150139- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la reinscripción del Certificado de inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) N° 57.690.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de lo establecido en el Artículo 7° de la Ley N° 16.463 y la Resolución (ex MS y AS) N° 749/93.

Que la Dirección de Gestión de Información Técnica ha tomado intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud a las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490 del 20 de agosto de 1992 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Reinscríbese el Certificado de inscripción en el REM N° 57.690 vigencia hasta el 20/05/2025; de titularidad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado mencionado en el Artículo 1°, cuando se presente acompañado de esta disposición.

ARTÍCULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición. Remítase a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-32150139- -APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.06.26 09:54:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.26 09:54:57 -03:00