



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-152076279-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-152076279-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TOCITRAP / TEMOZOLOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, TEMOZOLOMIDA 20 mg – 100 mg – 140 mg – 180 mg – 250 mg; aprobado por Certificado N° 53.985.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada TOCITRAP / TEMOZOLOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, TEMOZOLOMIDA 20 mg – 100 mg – 140 mg – 180 mg – 250 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-04095754-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.985, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-152076279-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.01.23 10:14:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.23 10:14:29 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

TOCITRAP 20

TOCITRAP 100

TOCITRAP 140

TOCITRAP 180

TOCITRAP 250

TEMOZOLOMIDA 20, 100, 140 180 y 250 mg

Cápsulas duras

Uso oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Tocitrap 20[®]

Cada cápsula contiene:

Temozolomida	20,0 mg
Manitol granular	182,2 mg
Almidón glicolato de sodio	11,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,2 mg
Ácido tartárico	2,2 mg
Ácido esteárico	4,4 mg

Tocitrap 100[®]

Cada cápsula contiene:

Temozolomida	100,0 mg
Manitol granular	174,3 mg
Almidón glicolato de sodio	15,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,7 mg
Acido tartárico	3,0 mg
Acido esteárico	6,0 mg
	tur

Tocitrap 140[®]

Cada cápsula contiene:

Temozolomida	140,0 mg
Manitol SD 200	129,56 mg
Almidón glicolato de sodio	16,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,84 mg

Acido tartárico	4,2 mg
Acido esteárico	8,4 mg

Tocitrap 180[®]

Cada cápsula contiene:

Temozolomida	180,0 mg
Manitol SD 200	225,8 mg
Almidón glicolato de sodio	22,5 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,7 mg
Acido tartárico	7,0 mg
Acido esteárico	12,0 mg

Tocitrap 250[®]

Cada cápsula contiene:

Temozolomida	250,0 mg
Manitol granular	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

CODIGO ATC

L01AX03

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Las cápsulas de Tocitrap[®] (Temozolomida) están indicadas en el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme, concomitantemente con la radioterapia y posteriormente como terapia adyuvante.

Las cápsulas de Tocitrap[®] (Temozolomida) están indicadas en el tratamiento en pacientes adultos con glioblastoma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico refractario, que presenten progresión o recurrencia de la enfermedad bajo un régimen que contenía nitrosurea y procarbazona.

Tocitrap® (Temozolomida) también está indicado en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado

ACCIÓN FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

La Temozolomida es un agente antineoplásico del grupo de alquilantes, imidazol-triazeno que a pH fisiológico sufre una rápida transformación química hacia el compuesto activo monometil triazenoimidazol carboxamida o MTIC. Se cree que la citotoxicidad del MTIC se debe principalmente a la alquilación de la guanina en la posición O6, habiendo una alquilación adicional en la posición N7. Se piensa que las lesiones citotóxicas que se desarrollan en consecuencia involucran la reparación aberrante de estos complejos de inclusión metílicos.

Farmacocinética

Absorción

Luego de la administración oral, la Temozolomida se absorbe de manera rápida y completa alcanzándose la concentración máxima plasmática después de una hora. La ingesta de comida aumenta el tiempo y reduce el índice de absorción. Cuando la Temozolomida se ingiere luego de un desayuno rico en grasas, ocasiona una reducción del 32% y 9% en la Cmax y el AUC respectivamente, aumentando el tiempo en que se alcanza el Cmax de 1 a 2.25 horas.

Distribución

La Temozolomida se une débilmente a proteínas plasmáticas, aproximadamente un 15%. Posee un volumen aparente de distribución de 0.4 L/kg.

Metabolismo y eliminación

A pH fisiológico, la Temozolomida se hidroliza dando lugar a sus especies activas MTIC y metabolito ácido de Temozolomida. Luego MTIC se hidroliza para dar lugar a 5-amino-imidazol-4-carboxamida o AIC del cual se sabe que actúa como un intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos y a metilhidrazina que se cree que actúa como un agente alquilante.

Las isoenzimas correspondientes al citocromo P450 juegan un pequeño rol en el metabolismo de la Temozolomida y MTIC. En comparación con el AUC de Temozolomida la exposición a MTIC y AIC es 2.4 y 23% respectivamente.

Excreción

Luego de la administración de una dosis radiactiva de Temozolomida, alrededor del 38% se recupera a los 7 días, el 37.7% en orina y el 0.8% en heces. La mayor parte de la radiactividad recuperada en orina es bajo la forma de Temozolomida inalterada (5.6%), AIC (12%), metabolito ácido de Temozolomida (2.3%) y metabolitos polares no identificados (17%). El clearance total de Temozolomida es alrededor de 5.5 L/hr/m². La Temozolomida posee una eliminación rápida con una vida media de eliminación de 1.8 horas exhibiendo una farmacocinética lineal en un rango de dosis que va de 75 a 250 mg/m²/día.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad: estudios farmacocinéticos indican que la edad en el rango de 19-78 años no influye en la farmacocinética de la Temozolomida.

Género: estudios farmacocinéticos indican que el clearance de Temozolomida es 5% menor (ajustado a la superficie corporal) en mujeres que en hombres.

Raza: no se ha estudiado el efecto de la raza sobre la farmacocinética de la Temozolomida.

Insuficiencia renal: el análisis farmacocinético indicó que en un rango de clearance de creatinina que va de 36 a 130 ml/min/m² no posee efecto sobre el clearance de Temozolomida luego de la administración por vía oral. No se ha estudiado la farmacocinética de la Temozolomida en pacientes con insuficiencia renal severa (Clcr <36 ml/min/m²). Deberá tenerse precaución cuando se la administre a pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado la farmacocinética de la Temozolomida en pacientes bajo tratamiento de diálisis.

Insuficiencia hepática: no se observa ningún cambio en la farmacocinética de la Temozolomida en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin embargo deberá tomarse precaución cuando la Temozolomida sea administrada a pacientes con insuficiencia hepática.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico.

Fase concomitante con radioterapia: Tocitrap® (Temozolomida) se administra a 75 mg/m² vía oral diaria por 42 días concomitante con radioterapia (60G y administrada en 30 fracciones) seguida de tratamiento adyuvante con Tocitrap® (Temozolomida) por 6 ciclos. No se recomienda disminuir la dosis, sin embargo, la interrupción de la dosis puede ocurrir con base en la tolerancia del paciente.

La dosis de Tocitrap® (Temozolomida) puede ser continuada a lo largo de los 42 días del período concomitante hasta los 49 días, si se reúnen las siguientes condiciones: cuenta absoluta de neutrófilos $1,5 \times 10^9/l$, cuenta plaquetaria $100 \times 10^9/l$.

Criterios de toxicidad habituales (CTC) sin toxicidad hematológica a grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se debe realizar biometría hemática completa de manera semanal.

Tocitrap® (Temozolomida) debiera ser interrumpido o discontinuado durante la fase concomitante de acuerdo con los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1: Reducción o discontinuación del tratamiento con Tocitrap® (Temozolomida) durante la aplicación concomitante con radioterapia

Toxicidad	Interrupción	Discontinuación
Cuenta absoluta de neutrófilos	≥ 0.5 y $< 1.5 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Cuenta absoluta de plaquetas	≥ 10 y $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	CTC grado 2	CTC grado 3 o 4

Nota: la dosis de Tocitrap® (Temozolomida) puede ser continuada a lo largo de los 42 días del período concomitante hasta los 49 días si se reúnen las

siguientes condiciones: cuenta absoluta de neutrófilos $1.5 \times 10^9/l$, cuenta plaquetaria $100 \times 10^9/l$. Criterios de toxicidad habituales (CTC) sin toxicidad hematológica a grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Tocitrap® (Temozolomida) como tratamiento adyuvante: cuatro semanas después de completar el tratamiento de Tocitrap® (Temozolomida) de manera concomitante con radioterapia Tocitrap® (Temozolomida) es administrado de manera adicional durante 6 ciclos como tratamiento adyuvante.

La dosis en el ciclo 1 como tratamiento adyuvante es de 150 mg/m² una vez al día por 5 días seguido de 23 días sin tratamiento. Al inicio del ciclo 2 la dosis se incrementa a 200 mg/m² si el CTC de toxicidad no hematológica para el ciclo 1 es grado 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Cuenta absoluta de neutrófilos $1.5 \times 10^9/l$, cuenta plaquetaria $100 \times 10^9/l$. Si no se incrementó la dosis en el ciclo 2, la dosis no debe incrementarse en los siguientes ciclos.

La dosis permanece en 200 mg/m² por día durante los primeros 5 días de cada ciclo subsecuente excepto si ocurre toxicidad. Tocitrap® (Temozolomida) debiera ser interrumpido o discontinuado durante el tratamiento adyuvante de acuerdo con los criterios que se muestran en la tabla 2 y tabla 3.

Durante el tratamiento con Tocitrap® (Temozolomida) se debe realizar biometría hemática completa en el día 22 de cada ciclo (21 días después de la primera dosis de Tocitrap® (Temozolomida)). Durante el tratamiento se debe realizar biometría hemática completa de manera semanal.

Tabla 2. Niveles de dosis de Tocitrap® (Temozolomida) para tratamiento adyuvante

Nivel de dosis	Dosis mg/m ² /día	Observación
-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 discontinuación de Tocitrap® (Temozolomida) durante el tratamiento adyuvante.

Toxicidad	Interrupción	Discontinuación
Cuenta absoluta de neutrófilos	$< 1.0 \times 10^9/l$	Véase nota al pie de tabla
Cuenta absoluta de plaquetas	$< 50 \times 10^9/l$	Véase nota al pie de tabla
Toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	CTC grado 3	CTC grado 4

Nota: Tocitrap® (Temozolomida) es discontinuado si se requiere la dosis de reducción a $< 100 \text{ mg/m}^2$ o si el mismo grado de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas y vómitos) ocurre después de la reducción de la dosis.

Adultos con glioma progresivo o recurrente o melanoma maligno: en pacientes no tratados previamente con quimioterapia, Tocitrap® (Temozolomida) se administra por vía oral a una dosis de 200 mg/m^2 una vez al día por cinco días, en ciclos de 28 días.

Para los pacientes previamente tratados con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m^2 una vez al día, que se aumenta en el segundo ciclo a 200 mg/m^2 diariamente, siempre que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea de $1.5 \times 10^9/L$ y el de plaquetas de $100 \times 10^9/L$ en el día 1 del siguiente ciclo oral a una dosis de 200 mg/m^2 una vez al día por cinco días, en ciclos de 28 días.

Pacientes pediátricos con glioma progresivo o recurrente: en pacientes mayores de 3 años, Tocitrap® (Temozolomida) se administra por vía oral a dosis de 200 mg/m^2 una vez al día por 5 días, en ciclos de 28 días. Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia deben recibir dosis iniciales de 150 mg/m^2 una vez al día, aumentando hasta 200 mg/m^2 una vez al día por cinco días en el ciclo siguiente si no se observa toxicidad. El tratamiento puede continuarse hasta que ocurra progresión de la enfermedad, por un máximo de 2 años.

Parámetros de laboratorio para la modificación de la dosis en glioma maligno recurrente o progresivo y melanoma maligno:

Previo a la administración de Tocitrap® (Temozolomida) debe contarse con los siguientes parámetros de laboratorio: cuenta absoluta de neutrófilos de $1.5 \times 10^9/l$ y cuenta plaquetaria de $100 \times 10^9/l$. Durante el tratamiento con Tocitrap® (Temozolomida) se debe realizar biometría hemática completa en el día 22 de cada ciclo (21 días después de la primera dosis) dentro de las siguientes 48 horas y se debe realizar biometría hemática completa de manera semanal hasta que la cuenta absoluta de neutrófilos esté por arriba de $1.5 \times 10^9/l$ y la cuenta plaquetaria $100 \times 10^9/l$.

Si la cuenta absoluta de neutrófilos cae por debajo de $<1.0 \times 10^9/l$, y la cuenta de plaquetas es $< 50 \times 10^9/l$, durante cualquier ciclo, el siguiente ciclo tendrá que disminuir la dosis de Tocitrap® (Temozolomida) un nivel.

Los niveles de dosis recomendados incluyen 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 y 200 mg/m^2 . La dosis mínima recomendada es de 100 mg/m^2 .

Tocitrap® (Temozolomida) debe administrarse en ayuno, por lo menos una hora antes de los alimentos. Debe administrarse tratamiento antiemético antes de la administración de Tocitrap® (Temozolomida).

Si se presenta vómito después de la administración de la dosis, no debe administrarse otra dosis del medicamento por ese día.

Tocitrap® (Temozolomida) cápsulas no deben abrirse o masticarse, deben ingerirse con un vaso lleno de agua. Si se daña alguna cápsula, evite contacto del polvo con la piel o mucosas.

CONTRAINDICACIONES

Tocitrap® (Temozolomida) está contraindicado en pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad a sus componentes o a la dacarbazina debido a que ambas drogas dan por metabolismo el 5-(3-metiltriazen-1-il)-imidazol-4-carboxamida (MTIC). Tocitrap® (Temozolomida) está contraindicado en pacientes con mielosupresión severa y en el embarazo.

ADVERTENCIAS

Los pacientes con vómitos grados 3 ó 4 de severidad, pueden requerir terapia antiemética antes del inicio del tratamiento con Tocitrap® (Temozolomida).

Mielosupresión

Pacientes que estén bajo tratamiento con Tocitrap® (Temozolomida) pueden experimentar mielosupresión que incluye pancitopenia prolongada pudiendo dar lugar a anemia aplásica que en algunos casos puede llegar a ser fatal. La exposición concomitante a fármacos asociados con anemia aplásica como la carbamazepina, la fenitoína y la sulfometoxazol/trimetoprima puede complicar en algunos casos el análisis.

Antes de iniciar el tratamiento con Tocitrap® (Temozolomida), los pacientes deberán tener un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y un recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/L$. Un recuento sanguíneo completo deberá realizarse al día 22, es decir 21 días luego de la primera dosis, o 48 horas después, y de manera semanal hasta que el recuento absoluto de neutrófilos se encuentre por encima de $1.5 \times 10^9/L$ y el recuento plaquetario exceda $100 \times 10^9/L$.

Si el recuento de absoluto de neutrófilos desciende a $< 1.0 \times 10^9/L$ o el recuento de plaquetas cae a $< 50 \times 10^9/L$ durante cualquier ciclo, en el próximo ciclo se debería reducir la dosis de Tocitrap® (Temozolomida). Los niveles de dosificación incluyen: 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 , 200 mg/m^2 . La dosis mas baja recomendada es 100 mg/m^2 .

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar mielosupresión son las mujeres y las personas de edad avanzada.

Síndrome mielodisplásico

Se han observado casos de síndrome mielodisplásico que incluye leucemia mieloide.

Neumonía asociada a *Pneumocystis carinii*

Tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme: se requiere tratamiento de profilaxis contra la neumonía causada por *Pneumocystis carinii* en pacientes que se encuentran recibiendo Tocitrap® (Temozolomida) de manera concomitante con radioterapia por un régimen de 42 días.

La administración de Temozolomida durante un período de tiempo prolongado puede suceder un aumento en el riesgo de padecer neumonía causada por *Pneumocystis carinii*. Pacientes bajo tratamiento con Temozolomida, en especial aquellos que reciben esteroides, deberán ser observados de cerca ante un posible desarrollo de pneumonía causada por *P. carinii*.

Test de laboratorio

Deberá realizarse un recuento sanguíneo completo antes de la iniciación del tratamiento con Temozolomida concomitantemente con radioterapia y semanalmente durante el tratamiento.

Para los ciclos de 28 días, deberá realizarse el recuento sanguíneo completo antes del tratamiento en el día 1 y en el día 22 de cada ciclo. Si el recuento absoluto de neutrófilos y de plaquetas caen por debajo de $1.5 \times 10^9/l$ y $100 \times 10^9/l$ respectivamente, los recuentos sanguíneos completos deberán realizarse semanalmente.

Interacciones medicamentosas

La administración de Tocitrap® (Temozolomida) con ranitidina o alimentos, no ocasiona alteración significativa de su absorción. La coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores histamínicos H₂, fenobarbital, no alteran el clearance de Tocitrap® (Temozolomida). La coadministración con ácido valproico se asoció con pequeña, pero significativa reducción del clearance de Tocitrap® (Temozolomida).

PRECAUCIONES

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Efectos teratogénicos. Categoría D. Cuando se administra a mujeres embarazadas, la Temozolomida puede causar daño fetal. La administración por vía oral en ratas y conejos de dosis de Temozolomida 0.38 y 0.75 veces mayor que la dosis recomendada en adultos (75 y 150 mg/m²) durante cinco días consecutivos en el período de organogénesis causó numerosas malformaciones en tejidos blandos y en el esqueleto en ambas especies. Dosis de Temozolomida equivalentes a 0.75 veces la dosis recomendada en humanos (150 mg/m²) causó un incremento en el número de resorciones embrionarias. No se han realizado estudios controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Si Tocitrap[®] (Temozolomida) es utilizado durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, deberá ser advertida sobre el riesgo potencial que implica para el feto. Las mujeres en edad fértil deberán ser advertidas sobre la necesidad de prevenir el embarazo durante la terapia con Temozolomida.

Lactancia

No se sabe si la Temozolomida es excretada en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son eliminados por la leche humana y por el potencial de provocar reacciones adversas serias en niños en etapa de lactancia y tumorigenicidad mostrada en estudios con animales, deberá decidirse sobre discontinuar la lactancia o el tratamiento teniendo en cuenta la importancia que representa la administración de Temozolomida para la madre.

Pacientes masculinos

Contracepción efectiva debe ser utilizada en pacientes masculinos bajo terapia con Tocitrap[®] (Temozolomida). La Temozolomida puede tener efectos genotóxicos. Los pacientes masculinos tratados con Temozolomida deben ser informados para evitar la procreación durante la terapia o después de los 6 meses de finalizada. Deben ser advertidos sobre la crioconservación de la esperma, previa al tratamiento, ya que existe la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con Temozolomida.

Paciente de edad avanzada

No se han realizado estudios que incluyan un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si responden de manera diferente que los pacientes jóvenes. Otras experiencias realizadas no han identificado diferencias en la respuesta entre pacientes ancianos y jóvenes.

La selección de la dosis en pacientes de edad avanzada deberá realizarse de manera cuidadosa debido a la mayor incidencia de insuficiencia hepática, renal, alteraciones en la función cardíaca, la presencia concomitante de otras enfermedades o el uso de otros fármacos. En pacientes > 70 años de edad parece existir un riesgo aumentado de neutropenia y trombocitopenia en el primer ciclo de tratamiento, comparado con pacientes jóvenes.

En pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes de edad avanzada y pacientes jóvenes.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Según bibliografía los pacientes pediátricos evaluados en estudios clínicos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos; no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1.000 mg/m² por ciclo tanto en niños como en adultos

Uso en pacientes con disfunción hepática o renal

La farmacocinética del Tocitrap® (Temozolomida) fue comparable en pacientes con función hepática normal o en aquellos con disfunción hepática leve a moderada. No existe información disponible sobre la administración de Tocitrap® (Temozolomida) en pacientes con severa disfunción hepática (clase III de Chile) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas del Tocitrap® (Temozolomida), no se conoce la cantidad de dosis a reducir de Tocitrap® (Temozolomida) en pacientes con disfunción hepática o renal severa. Sin embargo, se debe tener precaución al utilizar Tocitrap® (Temozolomida) en estos pacientes.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad.

A dosis menores que la máxima recomendada para humanos, la Temozolomida resultó ser carcinogénica en ratas. Cuando se la administró por vía oral durante 5 días consecutivos cada 28 días durante 6 ciclos tanto a machos como hembras en dosis de 0.13 a 0.63 veces la dosis máxima recomendada en humanos (25-125 mg/m²), la Temozolomida produjo carcinomas mamarios.

La Temozolomida también produjo fibrosarcomas en el corazón, ojo, vesícula seminal, glándulas salivales, cavidad abdominal, útero y próstata. A dosis 0.5 veces la máxima dosis diaria, produjo carcinomas en las vesículas seminales, schwannomas en el corazón, nervio óptico, glándula harderiana y adenomas en la piel, pulmón, pituitaria y tiroides. Luego de 3 ciclos a la dosis diaria máxima recomendada, la Temozolomida produjo tumores mamarios.

La Temozolomida es tanto mutagénica como clastogénica. En el test de Ames de mutagénesis bacteriana reversible, la Temozolomida incrementó la frecuencia de reversión tanto en ausencia como presencia de activación metabólica. A su vez, resultó ser clastogénica en linfocitos humanos tanto en presencia como ausencia de activación metabólica.

Con respecto a la fertilidad, la Temozolomida produce infertilidad en los machos. En dosis que son 0.25 y 0.63 veces la máxima recomendada en humanos (50 y 125 mg/m²) produjo formación de esperma inmaduro en ratas y perros respectivamente. También produjo atrofia testicular en perros con dosis 0.63 veces la dosis máxima recomendada en humanos (125 mg/m²).

REACCIONES ADVERSAS

Los trabajos clínicos, según estudios publicados, han demostrado que los efectos adversos observados con mayor frecuencia han sido los disturbios gastrointestinales; entre ellos náuseas (43%) y vómitos (36%). Estos efectos fueron usualmente de grado 1 o 2 (leve a moderado en severidad) y fueron autolimitados y controlados con terapia antiemética. La incidencia en severidad, tanto de las náuseas como del vómito, fue de 4%. Otros eventos adversos reportados frecuentemente incluyen: fatiga (22%), constipación (17%) y dolor de cabeza (14%).

También se han reportado anorexia (11%), diarrea (8%), rash, fiebre y somnolencia (6%). Menos frecuentemente reportados (2-5%) y en orden de frecuencia: dolor abdominal, dolor, vértigo, pérdida de peso, malestar, disnea, alopecia, prurito, rigidez, dispepsia, trastorno del gusto, parestesia y petequias. Resultados de laboratorio: se han presentado trombocitopenia grado 3 y 4 (19%) y neutropenia (17%) en los pacientes tratados por glioma, así como 20% y 22%, respectivamente, en los pacientes con melanoma metastásico. Esta sintomatología motivó la hospitalización y/o la suspensión del Tocitrap® (Temozolomida) en 8% y 4% respectivamente, de los pacientes con glioma y 3% y 1,3% respectivamente, de los pacientes con melanoma. La mielosupresión fue predecible (usualmente dentro de los primeros ciclos, con un nadir entre los días 21 y 28), y la recuperación fue rápida, usualmente dentro de la 1ra-2da semanas. No se observó evidencia de mielosupresión acumulativa.

Experiencia postmarketing

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en la etapa postmarketing de Temozolomida: reacciones alérgicas incluyendo anafilaxis, eritema multiforme que desapareció cuando se discontinuó el tratamiento. Se han reportado casos de necrosis epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson. Casos de hepatotoxicidad incluyendo aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, colestasis y hepatitis fueron reportados. Se informaron casos de infecciones oportunistas tales con neumonía causada por *Pneumocystis carinii*. Se reportaron casos de neumonitis intersticial, alveolitis y fibrosis pulmonar. También se informaron casos de pancitopenia prolongada que puede dar lugar a anemia aplásica que en algunos casos su resultado fue fatal.

SOBREDOSIS

Dosis mayores, hasta 1000 mg/m², han sido ingeridas como dosis única, presentando efectos adversos esperados como neutropenia y trombocitopenia. Una dosis de 2000 mg/día fue tomada durante 5 días por un paciente y se observaron las siguientes reacciones adversas: pancitopenia, pirexia, fallo multiorgánico y muerte. También se han reportado casos de pacientes que se

extendieron de los 5 días de tratamiento (hasta 64 días) que presentaron reacciones adversas tales como supresión de la médula ósea, que en algunos casos fue severa y prolongada, e infecciones y muerte.

La evaluación hematológica es recomendada en estos pacientes, así como soporte médico institucionalizado.

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

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

HOSPITAL FERNANDEZ: (011) 4801-7767/4808-2655

No abrir las cápsulas. Si una cápsula se rompiera, evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si se produjera contacto, lavar el área afectada.

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30 °C. Proteger de la humedad.

PRESENTACIONES

TOCITRAP 20 en envases conteniendo 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

TOCITRAP 100 en envases conteniendo 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

TOCITRAP 140 en envases conteniendo 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

TOCITRAP 180 en envases conteniendo 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

TOCITRAP 250 en envases conteniendo 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“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

Certificado N°: 53.985

LABORATORIO LKM S.A.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez

Elaborado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Lynch 3461/63, C.A.B.A.

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda; Buenos Aires

Lote N°:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: diciembre 2023

**PAPICCIO
Cinthia Natali**

Digitally signed by PAPICCIO Cinthia Natali
DN: cn=PAPICCIO Cinthia Natali c=AR
Reason: I am the author of this document
Location:
Date: 2023-12-22 11:32:03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-152076279- LKM - Prospectos - Certificado N53.985

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.11 21:01:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.11 21:01:29 -03:00