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

DISPOSICIÓN Nº 1564

BUENOS AIRES, 25 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012809-08-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

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

DISPOSICIÓN Nº 1564

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

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

DISPOSICIÓN Nº 1564

Que corresponde autorizar la inscripcion en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VARIZOLOMIDA y nombre/s genérico/s TEMOZOLOMIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIO VARIFARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

DISPOSICIÓN Nº 1564

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

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

DISPOSICIÓN Nº 1564

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-012809-08-5

DISPOSICIÓN Nº: 1564

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

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

1564

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

Nombre comercial: VARIZOLOMIDA

Nombre/s genérico/s: TEMOZOLOMIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO VARIFARMA S.A.: Ernesto de las Carreras 2469 Beccar –Pcia. de Buenos Aires-

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: VARIZOLOMIDA .

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s : VARIZOLOMIDA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLIOMA MALIGNO, TAL COMO GLIOBLASTOMA MULTIFORME O ASTROCITOMA ANAPLASICO, QUE

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

1564

PRESENTAN RECURRENCIA O PROGRESION DESPUES DE TERAPIA CONVENCIONAL.

Concentración/es: 20 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 20 MG.

Excipientes: ALMIDON GLICOLATO SODICO 11.0 MG, ACIDO ESTEARICO 4.4 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.2 MG, ACIDO TARTARICO 2.2 MG, LACTOSA ANHIDRA 182.2 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 5 Y 20 CAPSULAS

Contenido por unidad de venta: 5 Y 20 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15 °C. Y 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: VARIZOLOMIDA .

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

1564

Clasificación ATC: L01AX03 .

Indicación/es autorizada/s : VARIZOLOMIDA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLIOMA MALIGNO , TAL COMO GLIOBLASTOMA MULTIFORME O ASTROCITOMA ANAPLASICO , QUE PRESENTAN RECURRENCIA O PROGRESION DESPUES DE TERAPIA CONVENCIONAL

Concentración/es: 100 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 100 MG.

Excipientes: ALMIDON GLICOLATO SODICO 15.0 MG, ACIDO ESTEARICO 6.0 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.3 MG, ACIDO TARTARICO 3.0 MG, LACTOSA ANHIDRA 175.7 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 5 Y 20 CAPSULAS

Contenido por unidad de venta: 5 Y 20 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15 °C. Y 30 °C.

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

1564

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: VARIZOLOMIDA .

Clasificación ATC: L01AX03 .

Indicación/es autorizada/s : VARIZOLOMIDA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLIOMA MALIGNO , TAL COMO GLIOBLASTOMA MULTIFORME O ASTROCITOMA ANAPLASICO , QUE PRESENTAN RECURRENCIA O PROGRESION DESPUES DE TERAPIA CONVENCIONAL

Concentración/es: 250 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 250 MG.

Excipientes: ALMIDON GLICOLATO SODICO 22.5 MG, ACIDO ESTEARICO 13.5 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.7 MG, ACIDO TARTARICO 9.0 MG, LACTOSA ANHIDRA 154.3 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 5 Y 20 CAPSULAS

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

1564

Contenido por unidad de venta: 5 Y 20 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15 °C. Y 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 1564

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

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 1564

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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012809-08-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4564, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIO VARIFARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial VARIZOLOMIDA

Nombre/s genérico/s TEMOZOLOMIDA

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO VARIFARMA S.A.: Ernesto de las Carreras 2469 Beccar –Pcia. de Buenos Aires-

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

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

Nombre Comercial: VARIZOLOMIDA .

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s : VARIZOLOMIDA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLIOMA MALIGNO, TAL COMO GLIOBLASTOMA MULTIFORME O ASTROCITOMA ANAPLASICO, QUE PRESENTAN RECURRENCIA O PROGRESION DESPUES DE TERAPIA CONVENCIONAL.

Concentración/es: 20 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 20 MG.

Excipientes: ALMIDON GLICOLATO SODICO 11.0 MG, ACIDO ESTEARICO 4.4 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.2 MG, ACIDO TARTARICO 2.2 MG, LACTOSA ANHIDRA 182.2 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 5 Y 20 CAPSULAS

Contenido por unidad de venta: 5 Y 20 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

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

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15 °C. Y 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: VARIZOLOMIDA .

Clasificación ATC: L01AX03 .

Indicación/es autorizada/s : VARIZOLOMIDA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLIOMA MALIGNO , TAL COMO GLIOBLASTOMA MULTIFORME O ASTROCITOMA ANAPLASICO , QUE PRESENTAN RECURRENCIA O PROGRESION DESPUES DE TERAPIA CONVENCIONAL

Concentración/es: 100 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 100 MG.

Excipientes: ALMIDON GLICOLATO SODICO 15.0 MG, ACIDO ESTEARICO 6.0 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.3 MG, ACIDO TARTARICO 3.0 MG, LACTOSA ANHIDRA 175.7 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

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

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 5 Y 20 CAPSULAS

Contenido por unidad de venta: 5 Y 20 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15 °C. Y 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: VARIZOLOMIDA .

Clasificación ATC: L01AX03 .

Indicación/es autorizada/s : VARIZOLOMIDA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON GLIOMA MALIGNO , TAL COMO GLIOBLASTOMA MULTIFORME O ASTROCITOMA ANAPLASICO , QUE PRESENTAN RECURRENCIA O PROGRESION DESPUES DE TERAPIA CONVENCIONAL

Concentración/es: 250 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 250 MG.

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

Excipientes: ALMIDON GLICOLATO SODICO 22.5 MG, ACIDO ESTEARICO 13.5 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.7 MG, ACIDO TARTARICO 9.0 MG, LACTOSA ANHIDRA 154.3 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 5 Y 20 CAPSULAS

Contenido por unidad de venta: 5 Y 20 CAPSULAS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15 °C. Y 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO VARIFARMA S.A. el Certificado Nº 56114, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 25 FEB 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1564

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

1564

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

VARIZOLOMIDA®

TEMOZOLOMIDA
CAPSULAS

A.N.M.A.T. FOLIO 308 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

VARIZOLOMIDA
Temozolomida
Cápsulas

Venta bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Composición cualitativa y cuantitativa:

Temozolomida Varifarma 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
Acido tartarico	.....	9,0	mg
Acido esteárico	.....	13,5	mg

Presentación: Envases conteniendo 5 y 20 cápsulas
Lote:
Vencimiento:

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

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº:
Laboratorio Varifarma S.A
Ernesto de las Carreras 2469 Beccar Pcia de Buenos Aires 4723-2831
Dirección Tecnica: Liliana B Aznar Farmacéutica

LABORATORIO VARIFARMA S.A. Farm. Li. AZNAR DIRECTORA TECNICA

1564

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

VARIZOLOMIDA®

TEMOZOLOMIDA
CAPSULAS

A.N.M.A.T. FOLIO 1506 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

VARIZOLOMIDA
Temozolomida
Cápsulas

Venta bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Composición cualitativa y cuantitativa:

Temozolomida Varifarma 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
Acido tartarico	2,2	mg
Acido esteárico	4,4	mg

Presentación: Envases conteniendo 5 y 20 cápsulas
Lote:
Vencimiento:

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura entre 15ºC y 30ºC.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº:
Laboratorio Varifarma S.A
Ernesto de las Carreras 2469 Beccar Pcia de Buenos Aires 4723-2831
Dirección Tecnica: Liliana B Aznar Farmacéutica

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 107-4
DIRECTORA TECNICA

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

VARIZOLOMIDA® 1564

TEMOZOLOMIDA
CAPSULAS

A.N.M.A.T. FOLIO 154 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

VARIZOLOMIDA
Temozolomida
Cápsulas

Venta bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Composición cualitativa y cuantitativa:

Temozolomida Varifarma 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
Acido tartarico	.....	3,0 mg
Acido esteárico	.....	6,0 mg

Presentación: Envases conteniendo 5 y 20 cápsulas
Lote:
Vencimiento:

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura entre 15ºC y 30ºC.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº:
Laboratorio Varifarma S.A
Ernesto de las Carreras 2469 Beccar Pcia de Buenos Aires 4723-2831
Dirección Tecnica: Liliana B Aznar Farmacéutica

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm.
DIRECTOR TÉCNICO

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

VARIZOLOMIDA®

1564

A.N.M.A.T. FOLIO 543 MESA DE ENTRADAS

TEMOZOLOMIDA
CAPSULAS

TEMOZOLOMIDA VARIFARMA
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición cualitativa y cuantitativa:

Temozolomida Varifarma 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
Acido tartarico	2,2	mg
Acido esteárico	4,4	mg

Temozolomida Varifarma 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
Acido tartarico	3,0	mg
Acido esteárico	6,0	mg

Temozolomida Varifarma 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
Acido tartarico	4,0	mg
Acido esteárico	13,5	mg

Acción terapéutica:
Antineoplásico. Código ATC: L01AX03

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. [illegible]

A.N.M.A.T. FOLIO 143 MESA DE ENTRADAS

Indicaciones:
Varizolomida esta 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 un 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 O^6 de la guanina, con una alquilación adicional que se produce también en la posición N^7.

Farmacocinética:

Absorción:

La temozolomida es rápida y completamente absorbida después de la administración oral, el pico de concentración plasmatica ocurre a la primer hora. Las comidas disminuyen el promedio y la extensión de la absorción de la temozolomida. La concentración del pico plasmático y el AUC dismiuyen 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-(triazen-l-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 acido 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 $L/h/m^2$.

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.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

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

Genero:
Análisis farmacocineticos poblacionales indican que las mujeres tienen un clearence aproximadamente 5% menor (ajustado por área de superficie corporal) para temozolmida 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 farmacocinéticas poblacionales indican que el clearence 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/m^2 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 ≥ 1,5 x 10^9/l, recuento de trombocitos ≥ 100 x 10^9/l, toxicidad no hematológica según los Criterios de Toxicidad Común (CTC) ≤ 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 TMZa	

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 154 MESA DE ENTRADAS

		Suspensión de TMZ
Recuento Absoluto de Neutrófilos	≥ 0,5 y < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Recuento de Trombocitos	≥ 10 y < 100 x 10^9/l	< 10 x 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 ≥ 1,5 x 10^9/l, recuento de trombocitos ≥ 100 x 10^9/l, toxicidad no hematológica según CTC ≤ 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/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 200 mg/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 ≥ 1,5 x 10^9/l y el recuento de trombocitos ≥ 100 x 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 Dia 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 (mg/m^2/día)	Observaciones

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 546 MESA DE ENTRADAS

–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

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.

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/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). Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia deben recibir una dosis inicial de 150 mg/m^2 una vez al día durante 5 días, con dosis escalada hasta 200 mg/m^2 una vez al día durante 5 días en el siguiente ciclo si no apareciera toxicidad hematológica. No hay experiencia

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

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:
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.
Astrocitroma anaplastico refractario:

La dosis de Varizolomida 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 2:1,5 x 10^9/L (1.500/µL) y ambos, el nadir y el Día 29, Día 1 del siguiente ciclo, el recuento de plaquetas es ≥ 100 10^9/L (100.000/µL)), la dosis de Varizolomida se puede aumentar a 200 mg/m^2/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 x 10^9/L (1.500/µL) y el recuento de plaquetas exceda los 100 x 10^9/L (100.000/µL). El siguiente ciclo con Varizolomida no debe comenzarse hasta que el recuento de plaquetas y ANC sobrepasen estos niveles. Si ANC cae por debajo de <1,0 x 10^9/ L (1.000/ µL) o el recuento de plaquetas es <50 x 10^9/ L (50.000/ µL) 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 Varizolomida 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 Temozolamida Varifarma 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.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 1548 MESA DE ENTRADAS

Tabla 4 – Tabla de Modificación de la Dosis.

150 mg/m^2/d x 5 días → Medición de ANC y plaquetas Día 22

↓

Medición de ANC y plaquetas el Día 29 (Día 1 del siguiente ciclo)

↓

Basado en los recuentos más bajos tanto en el Día 22 como en el Día 29

ANC < 1.000/µL o plaquetas o < 50.000/µL	ANC < 1.000/µL – 1.500/µL o plaquetas 50.000/µL – 100.000/µL	ANC > 1.500/µL y plaquetas > 100.000/µL
Posponer la terapia hasta que ANC > 100.000/µL, reducir dosis en 50 mg/m^2/d para el siguiente ciclo	Posponer la terapia hasta que ANC > 1.500/µl y plaquetas > 100.000/ µL. Mantener dosis inicial.	Aumentar dosis a, o mantener dosis a 200 mg/m2/d x 5 en el siguiente ciclo.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 540 MESA DE ENTRADAS

Tabla 5

Cálculo de la dosis diaria en base al área de superficie corporal (BSA) por 5 días consecutivos por de tratamiento de 28 días para el ciclo de quimioterapia inicial (150 mg/m^2) y para los subsecuentes ciclos de quimioterapia (200 mg/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 x 10^{9}1L (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

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

1564

A.N.M.A.T. FOLIO 550 MESA DE ENTRADAS

VARIZOLOMIDA®

TEMOZOLOMIDA
CAPSULAS

Tabla 6
Combinación de cápsulas sugeridas basadas en la Dosis Diaria

Total Dosis Diaria (mg)	Cantidad de Cápsulas Diarias por Concentración (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

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 551 MESA DE ENTRADAS

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 Varizolamida 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 Temodal 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.

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 ≥ 1,5 x 10^9/1 y recuento de plaquetas ≥ 100 x 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 x 10^9/l y el recuento de plaquetas supere las 100 x 10^9/l. Si el RAN disminuyera a < 1,0 x 10^9/l

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT 10744
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 1552 MESA DE ENTRADAS

o el recuento de trombocitos fuera < 50 x 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 Temodal 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.

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 x 10^9/L y plaquetas $\geq$100 x 10^9. 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 x 10^9/L las plaquetas excedan el 100 x 10^9/L. En estudios clínicos si las plaquetas son < 50 x 10^9/L o los neutrofilos < 1,0 x 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) ya los 28 días para los neutrófilos (rango 1 a 44 días). Sólo el 14 % (22/158) de los pacientes que tuvieron nadir de neutrofilos 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 mg/m^2/día en ratas y 150 mg/m^2/día en conejos durante el período 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/m^2/día en ratas y conejos también provocan embrioletalidad, tal como lo indicaron el aumento de resorciones. No existen estudios

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 1553 MESA DE ENTRADAS

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 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 Cmax y en una disminución del 9 % del área bajo la curva (AUC).
Como no se puede excluir que el cambio en la Cmax sea clínicamente importante, Temozolomidal 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 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:
Acontecimientos derivados del tratamiento durante el tratamiento concomitante y en monoterapia

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT 10744
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 1554 MESA DE ENTRADAS

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

VARIZOLOMIDA®

TEMOZOLOMIDA
CAPSULAS

Muy Frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); Poco Frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100)
CIOMS III

Clasificación por Aparatos	**TMZ + radioterapia concomitante** n=288*	**TMZ en monoterapia** n=224
Infecciones e infestaciones Frecuentes: Poco frecuentes:	Infección, *herpes simple*, infección de una herida, faringitis, candidiasis oral	Infección, candidiasis oral *Herpes simple*, Herpes zoster, síntomas pseudogripales
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes: Poco frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia Neutropenia febril, anemia	Neutropenia febril, trombocitopenia, anemia, leucopenia Linfopenia, petequia
Trastornos endocrinos Poco frecuentes:	Cushingoide	Cushingoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes:	Anorexia Hiperglicemia, pérdida de peso Hipocalcemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	Anorexia Pérdida de peso Hiperglicemia, aumento de peso
Trastornos psiquiátricos Frecuentes: Poco frecuentes:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio Agitación, apatía, alteración del comportamiento, depresión, alucinaciones	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio Alucinaciones, amnesia
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes:	Cefalea Convulsiones, pérdida de conocimiento, somnolencia, afasia, alteración del equilibrio, mareo, confusión, pérdida de memoria, disminución de la concentración, neuropatía, parestesia, trastorno en el habla, temblor Status epilepticus, trastorno extrapiramidal,	Convulsiones, cefalea Hemiparesia, afasia, alteración del equilibrio, somnolencia, confusión, mareo, pérdida de memoria, disminución de la concentración, disfasia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, trastorno en el habla, temblor

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 555 MESA DE ENTRADAS

	hemiparesia, ataxia, trastorno cognitivo, disfasia, trastorno de la marcha, hiperestesia, hipoestesia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía periférica	Hemiplejía, ataxia, alteración en la coordinación, trastorno de la marcha, hiperestesia, trastorno sensorial
Trastornos oculares Frecuentes: Poco frecuentes:	Visión borrosa Hemianopsia, disminución de la agudeza visual, trastorno en la visión, defecto en el campo visual, dolor ocular	Defecto en el campo visual, visión borrosa, diplopía Disminución de la agudeza visual, dolor ocular, sequedad ocular
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Poco frecuentes:	Trastorno en la audición Otitis media, tinnitus, hiperacusia, otalgia	Trastorno en la audición, tinnitus Sordera, vértigo, otalgia
Trastornos cardiacos Poco frecuentes:	Palpitaciones	
Trastornos vasculares Frecuentes: Poco frecuentes:	Hemorragia, edema, edema de la pierna Hemorragia cerebral, hipertensión	Hemorragia, trombosis venosa intensa, edema de la pierna Embolismo pulmonar, edema, edema periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes: Poco frecuentes:	Disnea, tos Neumonía, infección respiratoria superior, congestión nasal	Disnea, tos Neumonía, sinusitis, infección respiratoria superior, bronquitis
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes:	Estreñimiento, náuseas, vómitos Estomatitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, disfagia	Estreñimiento, náuseas, vómitos Estomatitis, diarrea, dispepsia, disfagia, sequedad de boca Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal (NOS), gastroenteritis, hemorroides

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 1556 MESA DE ENTRADA

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes:	Rash, alopecia Dermatitis, sequedad cutánea, eritema, prurito Exfoliación cutánea, reacción de fotosensibilidad, alteración en la pigmentación	Rash, alopecia Sequedad cutánea, prurito Eritema, alteración en la pigmentación, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes: Poco frecuentes:	Debilidad muscular, artralgia Miopatía, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia	Debilidad muscular, artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia Miopatía, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Frecuentes: Poco frecuentes:	Polaquiuria, incontinencia urinaria	Incontinencia urinaria Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Poco frecuentes:	Impotencia	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes:	Fatiga Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, edema facial, dolor, alteración del gusto Astenia, enrojecimiento facial, sofocos, empeoramiento de una enfermedad, escalofríos, cambio de color de la lengua, parosmia, sed	Fatiga Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, dolor, alteración del gusto Astenia, edema facial, dolor, empeoramiento de una enfermedad, escalofríos, trastorno dental, 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

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

1564

A.N.M.A.T. FOLIO 1557 MESA DE ENTRADAS

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); Frecuentes (> 1/100, < 1/10); Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100);
Raras (> 1/10.000, < 1/1.000); Muy raras (< 1/10.000)
(CIOMS III)

Infecciones e infestaciones Raras:	Infecciones oportunistas, incluyendo PCP
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Poco frecuentes:	Neutropenia o linfopenia (grado 3-4), trombocitopenia (grado 3-4) Pancitopenia, anemia (grado 3-4), leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Pérdida de peso
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea Somnolencia, mareo, parestesia
Trastornos respiratorios, torácicos Y mediastínicos Frecuentes:	Disnea
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Vómitos, náuseas, estreñimiento Diarrea, dolor abdominal, dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, prurito, alopecia Eritema multiforme, eritrodermia,

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LIL. ANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 558 MESA DE ENTRADAS

Frecuentes: Muy raras :	urticaria, exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Fatiga Fiebre, astenia, escalofríos, malestar general, dolor, alteraciones en el gusto Reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, Angioedema

Resultados de laboratorio: Se produjeron trombocitopenia y neutropenia de grados 3 ó 4 en el 19 % y 17 % respectivamente, de los pacientes tratados por glioma maligno. Esto provocó la hospitalización y/o interrupción del tratamiento con 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/m^2 (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 el tratamiento (hasta 64 días) notificándose reacciones adversas que incluían supresión de médula ósea, con o sin infección, en

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 1559 MESA DE ENTRADA

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 ºC y 30 ºC

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado No:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643 AVK) Béccar – Buenos Aires
Argentina
Dirección Técnica: Liliana Aznar - Farmacéutica

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA