República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-5944-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 7 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-2001-000223-17-2

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2001-000223-17-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones DAXLEY ARGENTINA S.A. en representación de PINT PHARMA GMBH solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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 competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION07.PDF / 0 - 11/04/2018 08:57:33 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente

nro. 1-47-15870-17-4.

Que la Dirección General 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.

Que corresponde autorizar la inscripción 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 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 TEMOZOLOMIDA PINT y nombre/s genérico/s TEMOZOLOMIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma DAXLEY ARGENTINA S.A., representante del laboratorio PINT PHARMA GMBH.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 31/07/2017 14:48:57, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 31/07/2017 14:48:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION15.PDF / 0 - 11/04/2018 08:57:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION16.PDF / 0 - 11/04/2018 08:57:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION17.PDF / 0 - 11/04/2018 08:57:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION18.PDF / 0 - 11/04/2018 08:57:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION19.PDF / 0 - 11/04/2018 08:57:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION20.PDF / 0 - 11/04/2018 08:57:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF / 0 - 11/04/2018 08:57:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF / 0 - 11/04/2018 08:57:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION10.PDF / 0 - 11/04/2018 08:57:33.

ARTICULO 3º: 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 4º: 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.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma PINT PHARMA GMBH representada por DAXLEY ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta

Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000223-17-2

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.06.07 10:43:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.07 10:43:10 -03'00

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

INFOMACIÓN PARA EL PACIENTE

TEMOZOLOMIDA PINT

TEMOZOLOMIDA 20 MG
TEMOZOLOMIDA 100 MG
TEMOZOLOMIDA 250 MG
Cápsulas duras

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento. porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado sólo a usted. No debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si tiene algún efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Que es Temozolomida Pint y para que se utiliza
2. Que necesita saber antes de empezar a tomar Temozolomida Pint
3. Como tomar Temozolomida Pint
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Temozolomida Pint
6. Contenido del envase e información adicional

1. Que es Temozolomida Pint y para que se utiliza

Temozolomida es un agente antitumoral.

Temozolomida está indicado en el tratamiento de pacientes con formas específicas de tumores cerebrales:

- En adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico. Temozolomida se usa inicialmente en combinación con radioterapia (fase concomitante del tratamiento) y posteriormente en solitario (fase de monoterapia del tratamiento).

- En niños de 3 años y mayores, y adultos con Glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Temozolomida está indicado en estos tumores si reaparecen o empeoran después de tratamiento estándar.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

2. Que necesita saber antes de empezar a de tomar Temozolomida Pint

No tome Temozolomida Pint

- Si es alérgico (hipersensible) a la Temozolomida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

- Si ha presentado una reacción alérgica a la dacarbazina (un fármaco anticanceroso, a veces denominado DTIC). Entre los signos de reacción alérgica se incluyen picor, sensación de falta de aire o silbidos, hinchazón del rostro, labios, lengua o garganta.

- Si se reducen de forma importante ciertos tipos de células sanguíneas (mielosupresión), así como el recuento de leucocitos y recuento de plaquetas. Estas células sanguíneas son importantes en la lucha contra las infecciones y para una correcta coagulación de la sangre. Su médico le pedirá análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de estas células antes de iniciar el tratamiento.

Advertencias y precauciones

- Consulte a su médico antes de tomar Temozolomida Pint ya que deberá ser vigilado estrechamente para comprobar el posible desarrollo de una forma grave de infección respiratoria llamada neumonía por Pneumocystis jirovecii (PCP). Si usted es un paciente recientemente diagnosticado (glioblastoma multiforme) puede estar recibiendo Temozolomida en el régimen de 42 días, en combinación con radioterapia. En este caso, su médico también le recetará un medicamento que le ayude a evitar este tipo de neumonía (PCP).

- Si ha tenido alguna vez o puede que tenga ahora infección por Hepatitis B, ya que Temozolomida Pint podría activar nuevamente la hepatitis B, que en algunos casos puede ser mortal. Antes de iniciar el tratamiento, el médico examinará cuidadosamente a los pacientes en busca de signos de esta infección.

- Si presenta recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos y plaquetas, o problemas de coagulación de la sangre antes del tratamiento, o los presenta durante el tratamiento. Es posible que su médico le reduzca la dosis del medicamento o que lo interrumpa.

Además puede necesitar otros tratamientos. En algunos casos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Temozolomida. Será sometido con frecuencia a análisis de sangre para vigilar los efectos secundarios de Temozolomida sobre sus células sanguíneas.

- Puede presentar un riesgo bajo de otras alteraciones en las células sanguíneas, incluyendo leucemia.

- Si tiene náuseas (ganas de vomitar) y/o vómitos, que son efectos adversos muy frecuentes con Temozolomida (ver sección 4 "Posibles efectos adversos") su médico puede prescribirle un medicamento para la prevención del vómito (antiemético).

- Si vomita frecuentemente antes o durante el tratamiento, pregunte a su médico sobre el mejor momento para tomar Temozolomida hasta que el vómito esté bajo control. Si vomita después de tomar su dosis, no tome una segunda dosis en el mismo día.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Si presenta fiebre o síntomas de una infección póngase en contacto con su médico inmediatamente.

- Si es mayor de 70 años de edad, puede aumentar la susceptibilidad a la infección y ser más propenso a las infecciones, moretones y sangrado.

- Si tiene problemas de hígado o riñón, se ajustará su dosis de Temozolomida.

Niños y Adolescentes

No de este medicamento a niños menores de 3 años ya que su efecto en esta edad no ha sido estudiado.

Uso con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento incluyendo medicamentos no prescriptos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

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

Debe suspender la lactancia materna mientras dure el tratamiento con Temozolomida.

Fertilidad masculina

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

Conducción y uso de máquinas

Temozolomida puede hacerle sentir cansado o con sueño. En este caso, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas, ni se suba a bicicletas hasta ver cómo lo afecta el medicamento.

Información importante en cuanto a los ingredientes de Temozolomida

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

3. Como tomar Temozolomida Pint

Dosis y duración del tratamiento

Su médico determinará cuál es su dosis correcta de Temozolomida Pint, basándose en su complexión (altura y peso), si tiene un tumor recurrente y si ha sido sometido previamente a tratamiento con quimioterapia.

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

Pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

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

- en primer lugar, tratamiento conjunto con radioterapia (fase concomitante)
- seguida por tratamiento solamente con Temozolomida (fase de monoterapia).

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

Una vez que la radioterapia se complete, interrumpirá el tratamiento durante 4 semanas para darle a su organismo la oportunidad de recuperarse. Después, empezará la fase de monoterapia.

Durante la fase de monoterapia, la dosis y la forma en que tome Temozolomida serán diferentes.

Su médico le indicará la dosis exacta. Pueden ser hasta 6 periodos (ciclos) de tratamiento. Cada uno dura 28 días. Tomará su nueva dosis de Temozolomida solo una vez al día durante los primeros 5 días de cada ciclo ("días de dosificación"). La primera dosis será de 150 mg/m^2. Después serán 23 días sin Temozolomida. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

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

Pacientes con tumores en recurrencia o progresión (glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico) que toman solamente Temozolomida

Un ciclo de tratamiento con Temozolomida es de 28 días. Tomará Temozolomida solo una vez al día durante los primeros 5 días. Esta dosis diaria dependerá de si usted ha sido tratado previamente con quimioterapia o no.

Si no ha sido tratado previamente con quimioterapia, su primera dosis de Temozolomida será de 200 mg/m^2 una vez al día durante los primeros 5 días. Si ha sido previamente

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

tratado con quimioterapia, su primera dosis de Temozolomida será de 150 mg/m^2 una vez al día durante los primeros 5 días. Después serán 23 días sin Temozolomida. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tras el día 28, iniciará un nuevo ciclo. Recibirá de nuevo Temozolomida una vez al día durante 5 días, seguido por 23 días sin Temozolomida.

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

Como tomar Temozolomida Pint

Tome su dosis prescrita de Temozolomida una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día.

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

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

Dosis	Color de la tapa
Temozolomida Pint 20 mg cápsulas duras	Naranja
Temozolomida Pint 100 mg cápsulas duras	Violeta
Temozolomida Pint 250 mg cápsulas duras	Blanco

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

- cuántas cápsulas necesita tomar cada día de dosificación. Diga a su médico que se lo anote (incluyendo el color).

- cuáles son sus días de dosificación.

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

Siga exactamente las instrucciones de administración de Temozolomida indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. Los errores del modo de tomar este medicamento pueden tener graves consecuencias para la salud.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

Si toma más Temozolomida Pint del que debiera

Si accidentalmente tomara más cápsulas de Temozolomida Pint de lo que le dijeron, contacte con su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Temozolomida Pint

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

Temozolomida en combinación con radioterapia en pacientes con glioblastoma de nuevo diagnóstico

Los pacientes que reciben Temozolomida en combinación con radioterapia pueden experimentar reacciones adversas diferentes de las que experimentan los pacientes que reciben Temozolomida solo. Se pueden producir los siguientes efectos adversos, y pueden requerir atención médica.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10):

- Pérdida de apetito

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Dolor de cabeza
- Estreñimiento (dificultad de evacuación de heces)
- Náuseas (ganas de vomitar)
- Vómitos
- Erupción cutánea
- Pérdida de pelo
- Cansancio

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 persona de cada 10):

- Infecciones orales
- Infección de heridas
- Número de células sanguíneas reducido (neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia)
- Aumento de azúcar en sangre
- Pérdida de peso
- Cambios en el estado mental o en el estado de alerta
- Ansiedad/depresión
- Somnolencia
- Dificultad para hablar
- Alteración del equilibrio
- Mareos
- Confusión
- Alteraciones de la memoria
- Dificultad para concentrarse
- Incapacidad para dormir o permanecer dormido
- Sensación de hormigueo
- Moretones, agitación
- Visión anormal o borrosa
- Visión doble
- Pérdida de audición
- Dificultad para respirar
- Tos
- Trombosis en las piernas
- Retención de líquidos
- Piernas hinchadas
- Diarrea
- Dolor abdominal o de estómago
- Ardor de estómago
- Molestias gástricas
- Dificultad para tragar
- Sequedad de boca
- Irritación o enrojecimiento de la piel
- Sequedad cutánea
- Picor
- Debilidad muscular
- Dolor en las articulaciones
- Dolores musculares
- Micción frecuente

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Dificultad para controlar la orina
- Reacción alérgica
- Fiebre
- Lesión por radiación
- Hinchazón de la cara
- Dolor
- Alteración del gusto
- Alteración en las pruebas de la función hepática.

Efectos adversos poco frecuentes (que pueden afectar hasta 1 persona de cada 100):

- Síntomas pseudo gripales
- Manchas rojas debajo de la piel
- Nivel bajo de potasio en sangre
- Aumento de peso
- Cambios de humor
- Alucinaciones y pérdida de memoria
- Parálisis parcial
- Fallo en la coordinación
- Disminución en la sensibilidad
- Pérdida parcial de visión
- Ojos secos o doloridos
- Sordera
- Infección del oído medio
- Pitidos
- Dolor de oídos
- Palpitaciones (cuando se puede sentir como late el corazón)
- Trombosis pulmonar
- Presión sanguínea elevada
- Neumonía
- Inflamación de las fosas nasales
- Bronquitis
- Resfriado o gripe
- Distensión estomacal
- Dificultad para controlar los movimientos del intestino
- Hemorroides
- Exfoliación de la piel
- Aumento de la sensibilidad cutánea a la luz solar
- Cambio en el color de la piel
- Aumento de la sudoración
- Daño muscular
- Dolor de espalda
- Dificultad en la micción
- Sangrado vaginal
- Impotencia sexual
- Periodos menstruales abundantes o ausentes
- Irritación vaginal
- Dolor de mamas
- Sofocos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Escalofríos
- Cambio de color de la lengua
- Cambio en el sentido del olfato
- Sed
- Alteraciones dentales

Monoterapia con Temozolomida en glioma cerebral recurrente o progresivo

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

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10):

- Reducción del número de células sanguíneas (neutropenia o linfopenia, trombocitopenia)
- Pérdida de apetito
- Dolor de cabeza
- Vómitos
- Náuseas (ganas de vomitar)
- Estreñimiento (dificultad de evacuación de heces)
- Cansancio

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 persona de cada 10):

- Pérdida de peso
- Tendencia al sueño
- Mareos
- Sensación de hormigueo
- Dificultad para respirar
- Diarrea
- Dolor abdominal
- Molestias gástricas
- Erupción cutánea
- Picor
- Pérdida de pelo
- Fiebre
- Debilidad
- Escalofríos
- Sensación de malestar
- Dolor
- Alteración del gusto

Efectos adversos poco frecuentes (que pueden afectar hasta 1 persona de cada 100):

- Reducción del número de células sanguíneas (pancitopenia, anemia, leucopenia).

Efectos adversos raros (que pueden afectar hasta 1 persona de cada 1.000):

- Tos
- Infecciones como neumonía.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

Efectos adversos muy raros (que pueden afectar hasta 1 persona de cada 10.000):

- Enrojecimiento de la piel
- Urticaria
- Erupción cutánea
- Reacciones alérgicas.

Otros efectos adversos

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

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

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

Muy raramente, los pacientes que toman Temozolomida y medicamentos similares pueden tener un pequeño riesgo de desarrollar cánceres secundarios, incluyendo leucemia.

Se han comunicado casos poco frecuentes de infecciones nuevas o recurrentes (reactivaciones) por citomegalovirus y de infecciones reactivadas por virus de la hepatitis B.

Se han comunicado casos poco frecuentes de diabetes insípida. Los síntomas de la diabetes insípida incluyen orinar con mucha frecuencia y tener sed.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp, o llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234.

5. Conservación de Temozolomida Pint

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de niños. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Presentación en frascos
Conservar a temperatura menor a 30°C.
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Presentación en sobres
Conservar a temperatura menor a 30°C

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Temozolomida Pint

TEMOZOLOMIDA PINT 20 MG

Cada cápsula dura contiene: Temozolomida 20,0 mg; Lactosa Anhidra 384,3 mg; Sílice coloidal anhidra 0,7 mg; Almidón glicolato de sodio 22,5 mg; Ácido tartárico 9,0 mg; Ácido esteárico 13,5 mg; Gelatina 37,842 mg; Dióxido de titanio (E171) 0,190 mg; Óxido de hierro rojo (E172) 0,090 mg; Óxido de hierro amarillo (E172) 0,278 mg.

TEMOZOLOMIDA PINT 100 MG

Cada cápsula dura contiene: Temozolomida 100,0 mg; Lactosa Anhidra 61,7 mg; Sílice coloidal anhidra 0,3 mg; Almidón glicolato de sodio 9,0 mg; Ácido tartárico 3,6 mg; Ácido esteárico 5,4 mg; Gelatina 37,427 mg; Dióxido de titanio (E171) 0,640 mg; Óxido de hierro rojo (E172) 0,303 mg; Indigotina (FD & C Blue2 E132) 0,030 mg.

TEMOZOLOMIDA PINT 250 MG

Cada cápsula dura contiene: Temozolomida 250,0 mg; Lactosa Anhidra 154,3 mg; Sílice coloidal anhidra 0,7 mg; Almidón glicolato de sodio 22,5 mg; Ácido tartárico 9,0 mg; Ácido esteárico 13,5 mg; Gelatina 37,632 mg; Dióxido de titanio (E171) 0,768 mg.

Aspecto del producto y contenido del envase

Temozolomida Pint 20 mg cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco y una tapa naranja y con "20" impreso en el cuerpo

Temozolomida Pint 100 mg cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco y una tapa violeta y con "100" impreso en el cuerpo

Temozolomida Pint 250 mg cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco y una tapa blanco opaco y con "250" impreso en el cuerpo

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

Las cápsulas duras se presentan en:

Frascos

Frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) blanco con tapa de polipropileno (PP) con cierre a prueba de niños conteniendo 5 cápsulas.

El estuche contiene 1 frasco.

Sobres

Los sobres están compuestos por papel, polietileno de baja densidad lineal PEBD (capa más interna), aluminio y copolímero de etileno - Acido acrílico (EAACOPO)

Cada sobre contiene 1 cápsula dura y se dispensa en envase de cartón.

El estuche de cartón contiene 5 o 20 cápsulas duras, selladas en sobres individualmente.

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234"

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

Certificado N°

Titular del certificado: PINT-PHARMA GmbH - Austria.

Elaborado por EirGen Pharma Ltd. - 64/66 Westside Business Park, Old Kilmeaden Road, Irlanda.

Importado y distribuido por: Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica

Rev. 06-2017

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
PADIN Veronica Paola
CUIL 27264753479

Daxley Argentina S.A.
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

PROYECTO DE PROSPECTO

TEMOZOLOMIDA PINT

TEMOZOLOMIDA 20 MG
TEMOZOLOMIDA 100 MG
TEMOZOLOMIDA 250 MG
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada **Industria Irlandesa**

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

TEMOZOLOMIDA PINT 20 MG

Cada cápsula dura contiene:

Temozolomida 20,0 mg; Lactosa Anhidra 384,3 mg; Sílice coloidal anhidra 0,7 mg; Almidón glicolato de sodio 22,5 mg; Ácido tartárico 9,0 mg; Ácido esteárico 13,5 mg; Gelatina 37,842 mg; Dióxido de titanio (E171) 0,190 mg; Óxido de hierro rojo (E172) 0,090 mg; Óxido de hierro amarillo (E172) 0,278 mg.

TEMOZOLOMIDA PINT 100 MG

Cada cápsula dura contiene:

Temozolomida 100,0 mg; Lactosa Anhidra 61,7 mg; Sílice coloidal anhidra 0,3 mg; Almidón glicolato de sodio 9,0 mg; Ácido tartárico 3,6 mg; Ácido esteárico 5,4 mg; Gelatina 37,427 mg; Dióxido de titanio (E171) 0,640 mg; Óxido de hierro rojo (E172) 0,303 mg; Indigotina (FD & C Blue2 E132) 0,030 mg.

TEMOZOLOMIDA PINT 250 MG

Cada cápsula dura contiene:

Temozolomida 250,0 mg; Lactosa Anhidra 154,3 mg; Sílice coloidal anhidra 0,7 mg; Almidón glicolato de sodio 22,5 mg; Ácido tartárico 9,0 mg; Ácido esteárico 13,5 mg; Gelatina 37,632 mg; Dióxido de titanio (E171) 0,768 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente alquilante: agente antineoplásico.

Código ATC: L01AX03.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

INDICACIONES

Temozolomida Pint está indicado en el tratamiento de:

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

- Niños a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Temozolomida Pint sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Puede administrarse terapia antiemética.

Posología

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Temozolomida Pint se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de monoterapia con Temozolomida (fase de 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 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 administración 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 permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la Tabla 1.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

Tabla 1. Interrupción o suspensión de la dosificación con temozolomida durante el tratamiento concomitante de radioterapia y temozolomida		
Toxicidad	Interrupción de temozolomida[a]	Suspensión de temozolomida
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 temozolomida 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 concomitante 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 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 Día 22 (21 días después de la primera dosis de temozolomida). La dosis se reducirá o se suspenderá la administración de acuerdo a la Tabla 3.

Tabla 2. Niveles de dosis de temozolomida para el tratamiento en monoterapia		
Nivel de dosis	Dosis de temozolomida (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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

Tabla 3. Reducción o suspensión de la dosis de temozolomida durante el tratamiento en monoterapia		
Toxicidad	Reducir temozolomida 1 nivel de dosis[a]	Suspender temozolomida
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10^9/l	Ver nota b
Recuento de trombocitos	< 50 x 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 Temozolomida aparecen en la Tabla 2.

b: Se suspende Temozolomida 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.

Pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad o mayores con glioma maligno recurrente o progresivo:

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 de 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, que debe incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m^2 una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de temozolomida en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

Pacientes de edad avanzada

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

Forma de administración

Temozolomida cápsulas duras debe administrarse en estado de ayuno.

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos -Otros agentes alquilantes, código ATC: L01A X03.

Mecanismo de acción

La temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química a la monometil tiazenoimidazol carboxamida activa (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia, fundamentalmente, de una alquilación en la posición O6 de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N7. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

Propiedades farmacocinéticas

Temozolomida se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil (triazeno-1-il) imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-aminoimidazol-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 aproximadamente 2,4 % y 23 %, respectivamente. In vivo, el $t_{1/2}$ de MTIC fue similar a la de temozolomida, 1,8 h.

Absorción

Tras la administración oral a pacientes adultos, temozolomida se absorbió rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas tan solo 20 minutos después de la administración (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). Tras la administración oral de temozolomida marcada con ^{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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Distribución

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

Estudios publicados de tomografía por emisión de positrones (TEP) en seres humanos y los datos preclínicos sugieren que Temozolomida 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 temozolomida 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 (t1/2) 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

Un análisis publicado de farmacocinética basado en la población de temozolomida reveló que el aclaramiento de temozolomida en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético diferente, los perfiles farmacocinéticos del plasma en pacientes con disfunción hepática leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal. Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos; no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1.000 mg/m^2 por ciclo en niños y en adultos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicología: Estudios publicados de toxicidad llevados a cabo tras un solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), 3 ciclos y 6 ciclos en ratas y perros muestran que 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.

Mutagenia, carcinogenia y toxicidad para la reproducción: temozolomida es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. Temozolomida 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 un estudio publicado de administración a ratas durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

que en los estudios en perros no se observaron tumores o alteraciones preneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de temozolomida, 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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la formulación.

Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).

Mielosupresión severa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones

Durante el tratamiento con temozolomida, se han observado infecciones oportunistas (como neumonía por Pneumocystis jirovecii) y reactivación de infecciones (como VHB, CMV).

Neumonía por Pneumocystis jirovecii

Los pacientes que recibieron concomitantemente temozolomida y radioterapia en un ensayo piloto publicado durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo de desarrollar neumonía por Pneumocystis jirovecii (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente temozolomida y radioterapia durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado ≤ 1.

Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra temozolomida durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban temozolomida, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen. Se han notificado casos de insuficiencia respiratoria mortal en pacientes en tratamiento con temozolomida, 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Hepatotoxicidad

Se han notificado lesiones hepáticas incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con temozolomida. 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 Temozolomida, 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.

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con temozolomida.

Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de temozolomida.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de la fase concomitante, y se recomienda encarecidamente durante la fase de monoterapia.

Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo

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

Parámetros de laboratorio

Los pacientes en tratamiento con temozolomida pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que pueden derivar en anemia aplástica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplástica, tales como carbamazepina, fenitoina, sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración. Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos (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 hs de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN sea $> 1{,}5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas sea $> 100 \times 10^9/l$. Si el RAN disminuyera a $< 1{,}0 \times 10^9/l$ o el recuento de plaquetas 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 200mg/m^2. La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m^2.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Poblaciones pediátricas

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.

Pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada parecen presentar un mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia que los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre temozolomida pacientes de edad avanzada.

Pacientes varones

Debe advertirse a los hombres que vayan a ser tratados con temozolomida que eviten dejar embarazadas a su pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Como no se pudo excluir que el cambio en la Cmax sea clínicamente importante, Temozolomida Pint no debe administrarse junto a alimentos.

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

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos publicados en ratas y conejos tratados con 150 mg/m^2 de temozolomida se observó teratogenia y/o toxicidad fetal.

Temozolomida Pint 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 temozolomida se excreta en la leche materna; por lo tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con temozolomida.

Mujeres en edad fértil

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

Fertilidad masculina

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

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Temozolomida tiene una influencia baja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a la fatiga y somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en ensayos clínicos

En pacientes tratados con temozolomida, ya sea en combinación con radioterapia o como monoterapia tras radioterapia para glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico o como monoterapia en pacientes con glioma recurrente o progresivo, las reacciones adversas muy frecuentes notificadas fueron 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 sarpullido 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 publicados se notificaron, según lo esperado, como frecuentes o muy

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

frecuentes en ambas indicaciones (Tablas 4 y 5); después de cada tabla se recogen las frecuencias relativas a los parámetros del laboratorio de grados 3 y 4.

En las tablas, los efectos adversos se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); Raras (≥1/10.000 a 1/1.000); Muy raras (<1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

La tabla 4 incluye reacciones adversas derivadas del tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico durante las fases del tratamiento concomitante y en monoterapia.

Tabla 4. Acontecimientos derivados del tratamiento durante las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico		
Clasificación por órganos y sistemas	***TMZ + radioterapia concomitante N=288****	***TMZ en monoterapia N=224***
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes:	Infección, herpes simple, infección de una herida, faringitis, candidiasis oral	Infección, candidiasis oral
Poco frecuentes:	--	Herpes simple, herpes zoster, síntomas pseudogripales
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia	Neutropenia febril, trombocitopenia, anemia, leucopenia
Poco frecuentes:	Neutropenia febril, anemia	Linfopenia, petequia
Trastornos endocrinos		
Poco frecuentes:	Cushingoide	Cushingoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes:	Anorexia	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglucemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	Hiperglucemia, aumento de peso
Trastornos Psiquiátricos		

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

Frecuentes:	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio
Poco frecuentes:	Agitación, apatía, alteración del comportamiento, depresión, alucinaciones	Alucinaciones, amnesia
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes:	Cefalea	Convulsiones, cefalea
Frecuentes:	Convulsiones, pérdida de conocimiento, somnolencia, afasia, alteración del equilibrio, mareo, confusión, pérdida de memoria, disminución de la concentración, neuropatía, parestesia, trastornos en el habla, temblor.	Hemiparesia, afasia, alteración del equilibrio, somnolencia, confusión, mareo, pérdida de memoria, disminución de la concentración, disfasia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, trastornos en el habla, temblor
Poco frecuentes:	Status epilepticus, trastorno extrapiramidal, hemiparesia, ataxia, trastorno cognitivo, disfasia, trastorno de la marcha, hiperestesia, hipoestesia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía periférica	Hemiplejía, ataxia, alteraciones en la coordinación, trastorno de la marcha, hiperestesia, trastorno sensorial
Trastornos oculares		
Frecuentes:	Visión borrosa	Defecto en el campo visual, visión borrosa, diplopía
Poco frecuentes:	Hemianopsia, disminución de la agudeza visual, trastornos en la visión, defecto en el campo visual, dolor ocular	Disminución de la agudeza visual, dolor ocular, sequedad ocular
Trastornos del oído y del laberinto		
Frecuentes:	Trastorno en la audición	Trastornos en la audición, tinnitus
Poco frecuentes:	Otitis media, tinnitus, hiperacusia, otalgia	Sordera, vértigo, otalgia
Trastornos cardíacos		
Poco frecuentes:	Palpitaciones	--
Trastornos vasculares		

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

Frecuentes:	Hemorragia, edema, edema de piernas	Hemorragia, trombosis venosa profunda, edema de piernas
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, hipertensión	Embolismo pulmonar, edema, edema periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuentes:	Disnea, tos	Disnea, tos
Poco frecuentes:	Neumonía, infección respiratoria superior, congestión nasal	Neumonía, sinusitis, infección respiratoria superior, bronquitis
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes:	Estreñimiento, náuseas, vómitos	Estreñimientos, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, disfagia	Estomatitis, diarrea, dispepsia, disfagia, sequedad de boca
Poco frecuentes:	--	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal (NOS), gastroenteritis, hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes:	Sarpullido, alopecia	Sarpullido, alopecia
Frecuentes:	Dermatitis, sequedad cutánea, eritema, prurito	Sequedad cutánea, prurito
Poco frecuentes:	Exfoliación cutánea, reacción de fotosensibilidad, alteraciones en la pigmentación	Eritema, alteración en la pigmentación, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Frecuentes:	Debilidad muscular, artralgia	Debilidad muscular, artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia
Poco frecuentes:	Miopatía, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia	Miopatía, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes:	Polaquiuria, incontinencia urinaria	Incontinencia urinaria
Poco frecuentes:	--	Disuria

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos del aparato reproductor y la mama		
Poco Frecuentes	Impotencia	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes:	Fatiga	Fatiga
Frecuentes:	Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, edema facial, dolor, alteración del gusto	Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, dolor, alteración del gusto
Poco frecuentes:	Astenia, rubor, sofocos, empeoramiento de una enfermedad, escalofríos, cambio de color de la lengua, parosmia, sed	Astenia, edema facial, dolor, empeoramiento de una enfermedad, escalofríos, trastorno dental
Exploraciones complementarias		
Frecuentes:	Aumento de ALT	Aumento de ALT
Poco frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas, aumento de Gamma GT, aumento de AST	--

*Un paciente que se aleatorizó al brazo de RT únicamente, recibió TMZ + RT.

Resultados de laboratorio

Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido temozolomida. Cuando las alteraciones en las pruebas de laboratorio y las reacciones adversas se sumaron entre las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia, se observaron alteraciones en neutrófilos de Grado 3 o de Grado 4, incluyendo acontecimientos neutropenicos, 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 los ensayos clínicos publicados, las reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente relacionadas con el tratamiento fueron los trastornos gastrointestinales, concretamente náuseas (43%) y vómitos (36%). Estas reacciones fueron normalmente de Grado 1 ó 2 (0-5 episodios de vómitos en 24 horas) y se autolimitaron o controlaron rápidamente con tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos fue de 4%.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

La tabla 5 incluye reacciones adversas publicadas notificadas durante ensayos clínicos en glioma maligno recurrente o progresivo

Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo	
Infecciones e infestaciones	
Raras:	Infecciones oportunistas, incluyendo PCP
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Neutropenia o linfopenia (grado 3-4), trombocitopenia (grado 3-4)
Poco frecuentes:	Pancitopenia, anemia (grado 3-4), leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Pérdida de peso
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Somnolencia, mareo, parestesia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Vómitos, náuseas, estreñimiento
Frecuentes:	Diarrea, dolor abdominal, dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Sarpullido, prurito, alopecia
Muy raros:	Eritema multiforme, eritrodermia, urticaria, exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, astenia, escalofríos, malestar general, dolor, alteraciones en el gusto
Muy raras:	Reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, angioedema

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Resultados de laboratorio

Se produjeron trombocitopenia y neutropenia de Grado 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 del 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 publicado de farmacocinética basado en la población sobre la experiencia en ensayos clínicos se disponía de los datos del nadir de los recuentos de neutrófilos para 101 mujeres y 169 hombres, y del nadir de plaquetas para 110 mujeres y 174 hombres. En el primer ciclo de terapia hubo tasas más altas de neutropenia de Grado 4 (RAN < 0,5 x 10^9/L), 12 % frente al 5%, y trombocitopenia (< 20 x 10^9/l), 9% frente al 3%, en mujeres que en hombres. En una serie de datos de 400 pacientes con glioma recurrente, tras el primer ciclo de terapia, se produjo neutropenia de Grado 4 en el 8% de las mujeres frente al 4% de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 8% de las mujeres frente al 3% de los hombres. En un ensayo publicado con 288 pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, se produjo, en el primer ciclo de terapia, neutropenia de Grado 4 en el 3% de las mujeres frente al 0% de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 1% de las mujeres frente al 0% de los hombres.

Población pediátrica

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

Experiencia postcomercialización

Se han identificado y publicado las siguientes reacciones adversas graves durante la exposición postcomercialización:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

Tabla 6. Resumen de los acontecimientos notificados con temozolomida en la postcomercialización	
Infecciones e Infestaciones*	
Poco frecuentes:	Infección por citomegalovirus, reactivación de la infección de tipo citomegalovirus, virus de hepatitis B^
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras:	Pancitopenia prolongada, anemia aplástica^
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Muy raras:	Síndrome mielodisplásico, tumores malignos secundarios, incluyendo leucemia mieliode
Trastornos endocrinos*	
Poco frecuentes:	Diabetes insípida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy raras:	Neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria^
Trastornos hepatobiliares*	
Frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas
Poco frecuentes:	Hiperbilirrubinemia, colestasis, hepatitis, lesión hepática, insuficiencia hepática^
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras:	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson

^Incluyendo casos de desenlace mortal

*frecuencias estimadas a partir de los ensayos clínicos pertinentes

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través la Página Web de la ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234"

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

SOBREDOSIS

Según datos publicados 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 las reacciones adversas 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 como 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.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777

CONSERVACIÓN

Presentación en frascos

Conservar a temperatura menor a 30°C.
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Presentación en sobres

Conservar a temperatura menor a 30°C.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y MANIPULACIÓN

Las cápsulas no se deben abrir. Si una cápsula se rompiera, se debe evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si Temozolomida Pint entra en contacto con la piel o mucosas, debe lavarse inmediata y concienzudamente con jabón y agua.

Se debe informar a los pacientes para que mantengan las cápsulas fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TEMOZOLOMIDA PINT
Temozolomida 20 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 100 mg – Cápsulas duras
Temozolomida 250 mg – Cápsulas duras

PRESENTACIÓN

Presentación en frascos

Frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) blanco con tapa de polipropileno (PP) con cierre a prueba de niños conteniendo 5 cápsulas.

El estuche contiene 1 frasco.

Presentación en sobres

Los sobres están compuestos por papel, polietileno de baja densidad lineal PEBD (capa más interna), aluminio y copolímero de etileno - Acido acrílico (EAACOPO)

Cada sobre contiene 1 cápsula dura y se dispensa en envase de cartón.

El estuche de cartón contiene 5 ó 20 cápsulas duras, selladas en sobres individualmente.

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

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

Certificado Nº

Titular del certificado: PINT-PHARMA GmbH - Austria.

Elaborado por EirGen Pharma Ltd. - 64/66 Westside Business Park, Old Kilmeaden Road, Irlanda.

Importado y distribuido por: Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica

Rev. 06-2017

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
PADIN Veronica Paola
CUIL 27264753479

Daxley Argentina S.A.
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ETIQUETA (FRASCOS)

TEMOZOLOMIDA PINT

TEMOZOLOMIDA 20 MG
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada **Industria Irlandesa**

Cada cápsula dura contiene: Temozolomida 20,0 mg; Lactosa Anhidra 384,3 mg; Sílice coloidal anhidra 0,7 mg; Almidón glicolato de sodio 22,5 mg; Ácido tartárico 9,0 mg; Ácido esteárico 13,5 mg; Gelatina 37,842 mg; Dióxido de titanio (E171) 0,190 mg; Óxido de hierro rojo (E172) 0,090 mg; Óxido de hierro amarillo (E172) 0,278 mg.

Vía administración: Oral.

Contenido: 5 cápsulas duras.

Lote: **Vencimiento:**

Conservar a temperatura menor a 30°C
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°
Titular del certificado: PINT-PHARMA GmbH - Austria.
Elaborado por EirGen Pharma Ltd. - 64/66 Westside Business Park, Old Kilmeaden Road, Irlanda.
Importado y distribuido por: Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica
Rev. 11-2017

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
PADIN Veronica Paola
CUIL 27264753479

Daxley Argentina S.A.
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE IMPRESIÓN (SOBRES)

TEMOZOLOMIDA PINT

TEMOZOLOMIDA 20 MG
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada **Industria Irlandesa**

Cada cápsula contiene: Temozolomida 20,0 mg; excipientes.

Vía administración: Oral.

Contenido: 5 ó 20 cápsulas duras.

Lote: **Vto.:**

Conservar a temperatura menor a 30°C

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°
Titular del certificado: PINT-PHARMA GmbH - Austria.
Elaborado por EirGen Pharma Ltd. - 64/66 Westside Business Park, Old Kilmeaden Road, Irlanda.
Importado y distribuido por: Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica
Rev. 11-2017

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
PADIN Veronica Paola
CUIL 27264753479

Daxley Argentina S.A.
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ETIQUETA (FRASCOS)

TEMOZOLOMIDA PINT

TEMOZOLOMIDA 100 MG
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada **Industria Irlandesa**

Cada cápsula dura contiene: Temozolomida 100,0 mg; Lactosa Anhidra 61,7 mg; Sílice coloidal anhidra 0,3 mg; Almidón glicolato de sodio 9,0 mg; Ácido tartárico 3,6 mg; Ácido esteárico 5,4 mg; Gelatina 37,427 mg; Dióxido de titanio (E171) 0,640 mg; Óxido de hierro rojo (E172) 0,303 mg; Indigotina (FD & C Blue2 E132) 0,030 mg.

Vía administración: Oral.

Contenido: 5 cápsulas duras.

Lote: **Vencimiento:**

Conservar a temperatura menor a 30°C
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado Nº
Titular del certificado: PINT-PHARMA GmbH - Austria.
Elaborado por EirGen Pharma Ltd. - 64/66 Westside Business Park, Old Kilmeaden Road. Irlanda.
Importado y distribuido por: Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica
Rev. 11-2017

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
PADIN Veronica Paola
CUIL 27264753479

Daxley Argentina S.A.
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ETIQUETA (FRASCOS)

TEMOZOLOMIDA PINT

TEMOZOLOMIDA 250 MG
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada **Industria Irlandesa**

Cada cápsula dura contiene: Temozolomida 250,0 mg; Lactosa Anhidra 154,3 mg; Sílice coloidal anhidra 0,7 mg; Almidón glicolato de sodio 22,5 mg; Ácido tartárico 9,0 mg; Ácido esteárico 13,5 mg; Gelatina 37,632 mg; Dióxido de titanio (E171) 0,768 mg.

Vía administración: Oral.

Contenido: 5 cápsulas duras.

Lote: **Vencimiento:**

Conservar a temperatura menor a 30°C
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado Nº
Titular del certificado: PINT-PHARMA GmbH - Austria.
Elaborado por EirGen Pharma Ltd. - 64/66 Westside Business Park, Old Kilmeaden Road, Irlanda.
Importado y distribuido por: Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica
Rev. 11-2017

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
PADIN Veronica Paola
CUIL 27264753479

Daxley Argentina S.A.
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE IMPRESIÓN (SOBRES)

TEMOZOLOMIDA PINT

TEMOZOLOMIDA 250 MG
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada **Industria Irlandesa**

Cada cápsula contiene: Temozolomida 250,0 mg; excipientes.

Vía administración: Oral.

Contenido: 5 ó 20 cápsulas duras.

Lote: **Vto.:**

Conservar a temperatura menor a 30°C
Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°
Titular del certificado: PINT-PHARMA GmbH - Austria.
Elaborado por EirGen Pharma Ltd. - 64/66 Westside Business Park, Old Kilmeaden Road, Irlanda.
Importado y distribuido por: Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica
Rev. 11-2017

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
PADIN Veronica Paola
CUIL 27264753479

Daxley Argentina S.A.
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ESTUCHE

TEMOZOLOMIDA PINT

TEMOZOLOMIDA 20 MG
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada **Industria Irlandesa**

Cada cápsula dura contiene: Temozolomida 20,0 mg; Lactosa Anhidra 384,3 mg; Sílice coloidal anhidra 0,7 mg; Almidón glicolato de sodio 22,5 mg; Ácido tartárico 9,0 mg; Ácido esteárico 13,5 mg; Gelatina 37,842 mg; Dióxido de titanio (E171) 0,190 mg; Óxido de hierro rojo (E172) 0,090 mg; Óxido de hierro amarillo (E172) 0,278 mg

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Contenido: 5 ó 20 cápsulas duras.

Lote: **Vencimiento:**

Conservar a temperatura menor a 30°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado Nº
Titular del certificado: PINT-PHARMA GmbH - Austria.
Elaborado por EirGen Pharma Ltd. - 64/66 Westside Business Park, Old Kilmeaden Road, Irlanda.
Importado y distribuido por: Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica
Rev. 11-2017

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
PADIN Veronica Paola
CUIL 27264753479

Daxley Argentina S.A.
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ESTUCHE

TEMOZOLOMIDA PINT

TEMOZOLOMIDA 100 MG
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada **Industria Irlandesa**

Cada cápsula dura contiene: Temozolomida 100,0 mg; Lactosa Anhidra 61,7 mg; Sílice coloidal anhidra 0,3 mg; Almidón glicolato de sodio 9,0 mg; Ácido tartárico 3,6 mg; Ácido esteárico 5,4 mg; Gelatina 37.427 mg; Dióxido de titanio (E171) 0,640 mg; Óxido de hierro rojo (E172) 0,303 mg; Indigotina (FD & C Blue2 E132) 0,030 mg.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Contenido: 5 ó 20 cápsulas duras.

Lote: **Vencimiento:**

Conservar a temperatura menor a 30°C

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°
Titular del certificado: PINT-PHARMA GmbH - Austria.
Elaborado por ErGen Pharma Ltd. - 64/66 Westside Business Park, Old Kilmeaden Road, Irlanda.
Importado y distribuido por: Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica
Rev. 11-2017

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
PADIN Veronica Paola
CUIL 27264753479

Daxley Argentina S.A.
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ESTUCHE

TEMOZOLOMIDA PINT

TEMOZOLOMIDA 250 MG
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada **Industria Irlandesa**

Cada cápsula dura contiene: Temozolomida 250,0 mg; Lactosa Anhidra 154,3 mg; Sílice coloidal anhidra 0,7 mg; Almidón glicolato de sodio 22,5 mg; Ácido tartárico 9,0 mg; Ácido esteárico 13,5 mg; Gelatina 37,632 mg; Dióxido de titanio (E171) 0,768 mg.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Contenido: 5 o 20 cápsulas duras.

Lote: **Vencimiento:**

Conservar a temperatura menor a 30°C

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°
Titular del certificado: PINT-PHARMA GmbH - Austria.
Elaborado por EirGen Pharma Ltd. - 64/66 Westside Business Park, Old Kilmeaden Road, Irlanda.
Importado y distribuido por: Daxley Argentina S.A. - José Ingenieros 2489, Olivos, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica
Rev. 11-2017

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
PADIN Veronica Paola
CUIL 27264753479

Daxley Argentina S.A.
Directorio

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-