



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-32042440-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-32042440-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TEZULINA 20 – 100 – 250 / TEMOZOLOMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS DURAS / TEMOZOLOMIDA 20 mg – 100 mg – 250 mg; aprobada por Certificado N° 55.120.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TEZULINA 20 – 100 – 250 / TEMOZOLOMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS DURAS / TEMOZOLOMIDA 20 mg – 100 mg – 250 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-103917811-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Práctíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.120, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2022-32042440-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.11.01 16:18:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.01 16:18:22 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

Proyecto de Prospecto para el profesional de la salud

Industria Argentina

TEZULINA 20 – 100 – 250

TEMOZOLOMIDA 20 mg – 100 mg – 250 mg

Cápsulas duras

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: oral

Composición

Cada cápsula de **TEZULINA 20** contiene:

Temozolomida 20 mg

Excipientes: Almidón glicolato sódico 5 mg; Acido tartárico 4,1 mg; Dióxido de silicio coloidal 2 mg; Acido esteárico 1,38 mg; Lactosa anhidra c.s.p. 250 mg

Cada cápsula de **TEZULINA 100** contiene:

Temozolomida 100 mg

Excipientes: Almidón glicolato sódico 25 mg; Acido tartárico 7,38 mg; Dióxido de silicio coloidal 3,6 mg; Acido esteárico 2,48 mg; Lactosa anhidra c.s.p. 450 mg

Cada cápsula de **TEZULINA 250** contiene:

Temozolomida 250 mg

Excipientes: Almidón glicolato sódico 40 mg; Acido tartárico 9 mg; Dióxido de silicio coloidal 4,4 mg; Acido esteárico 3 mg; Lactosa anhidra c.s.p. 550 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. CÓDIGO ATC: L01AX03

INDICACIONES

Tezulina 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.

ACCIÓN FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción:

La temozolomida no actúa directamente sino que a través de una rápida conversión no enzimática y a un pH fisiológico del compuesto reactivo MTIC. La citotoxicidad del MTIC es permanentemente debida a una alquilación de DNA. Esta alquilación ocurre principalmente en las posiciones O⁶ y N⁷ de guanina. La eficacia antitumoral de la temozolomida fue comprobada en animales de experimentación.

En tumores murinos, temozolomida (40 a 100 mg/kg/día) prolongó significativamente la vida de roedores con leucemia o linfoma por más del 50%. También demostró una actividad antitumoral contra tumores sólidos en murinos, incluyendo sarcoma, plasmacitoma, melanoma y en carcinoma de pulmón de Lewis. Temozolomida demostró que interfiere con la proteína quinasa C-dependiente de la fosforilación de la molécula de adhesión a la alfa-6-integrina. Este efecto parece reducir la unión dependiente de la integrina fosforilada de las células cancerosas del tejido endotelial, minimizando la ocurrencia de metástasis distantes.

En estudios clínicos se ha demostrado la eficacia clínica de pacientes con glioblastoma multiforme, en progresión o recaída después de cirugía y radioterapia, en pacientes con astrocitoma anaplásico y en melanoma metastásico.

FARMACOCINÉTICA

Absorción:

La temozolomida es rápida y completamente absorbida después de la administración oral, la concentración pico en el plasma ocurre en la 1ª hora. Las comidas disminuyen el promedio y la extensión de la absorción de la temozolomida.

La concentración del pico plasmático y el AUC disminuyen de 32% y 9% respectivamente y el Tmax aumentó de 2 veces (de 1,1 a 2,25 horas) cuando la medicación es administrada después de un desayuno con alto contenido en grasas.

Metabolismo y Eliminación:

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

Poblaciones especiales:

No hay influencia de la edad entre 19 a 78 años sobre la farmacocinética del producto.

Se debe tener precaución cuando temozolomida se administra a pacientes con deterioro renal severo. No se ha estudiado temozolomida en pacientes sometidos a diálisis.

Pacientes con Insuficiencia hepática:

La farmacocinética de temozolomida en pacientes con deterioro hepático leve a moderado (Child's-Pugh, Clase I - II) fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal. Se debe tener precaución cuando se administre temozolomida a pacientes con deterioro hepático severo.

Pacientes pediátricos:

No hay experiencias clínicas del uso de temozolomida en niños por debajo de los 3 años de edad.

Género:

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

Raza:

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

Uso de Tabaco:

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

Clearance de creatinina:

Los análisis farmacocinéticos de la población indican que el clearance de creatinina superiores al rango 36-130 mL/min/m² no tiene efecto sobre el clearance de temozolomida después de la administración oral. No se ha estudiado la farmacocinética de temozolomida en pacientes con función renal seriamente deteriorada (CLCr < 36 mL/min/m²).

Datos preclínicos sobre seguridad

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

intervalo de dosis letal y no se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, no se consideró que este resultado tuviera relevancia clínica. 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 el estudio de administración a ratas durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en perros no se observaron tumores o alteraciones preneoplásicas. La rata parece 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

Se puede administrar terapia antiemética (ver Advertencias y Precauciones)

Posología

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

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

Fase concomitante

Se administra TMZ a una dosis de 75 mg/m² al día por vía oral durante 42 días como tratamiento concomitante a la radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones). No se recomiendan reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de TMZ de

acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La administración de TMZ 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 (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (CTC) \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de TMZ 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.

<i>Tabla 1. Interrupción o suspensión de la dosificación con TMZ durante el tratamiento concomitante de radioterapia y TMZ</i>		
Toxicidad	Interrupción de TMZ ^a	Suspensión de TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Recuento de trombocitos	≥ 10 y $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 2 según CTC	Grado 3 ó 4 según CTC

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

Fase de monoterapia

Cuatro semanas después de completar la fase concomitante de TMZ + RT, se administran hasta 6 ciclos de TMZ 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$. Si la dosis no se aumentó en el Ciclo 2, no se deberá aumentar la dosis en los ciclos posteriores. Si se aumentó la dosis, se mantiene a 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 TMZ). La dosis se reducirá o se suspenderá la administración de acuerdo a la Tabla 3.

<i>Tabla 2. Niveles de dosis de TMZ para el tratamiento en monoterapia</i>		
Nivel dedosis	Dosis de TMZ (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

<i>Tabla 3. Reducción o suspensión de la dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia</i>		
Toxicidad	Reducir TMZ 1 nivel de dosis ^a	Suspender TMZ
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 TMZ aparecen de la Tabla 2

b: Se suspende TMZ si:

El nivel de dosis -1 (100 mg/m²) todavía provoca toxicidad inaceptable

La misma toxicidad no hematológica de Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) vuelve a aparecer tras la reducción de dosis.

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, TMZ se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días seguido por una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día, que debe incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m² una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica (ver Advertencias y precauciones).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

La farmacocinética de la TMZ 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 TMZ a pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la TMZ, 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 TMZ a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de TMZ 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

Tezulina cápsulas duras se debe administrar en estado de ayuno.

Las cápsulas se deben tragar enteras con un vaso de agua y no se deben abrir o masticar.

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del medicamento
- Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).

- Mielosupresión severa
- Embarazo

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones

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

Meningoencefalitis herpética

En casos poscomercialización, se ha observado meningoencefalitis herpética (incluidos casos mortales) en pacientes que recibieron temozolomida en combinación con radioterapia, incluidos casos de administración concomitante de esteroides.

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Los pacientes que recibieron concomitantemente TMZ y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo a desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente TMZ y RT 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 TMZ durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban TMZ, en especial los pacientes que reciban corticoesteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen. Se han notificado casos de insuficiencia respiratoria fatal en pacientes en tratamiento con TMZ, en particular en combinación con dexametasona u otros corticoesteroides.

VHB

Se ha notificado hepatitis debida a una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), resultando en algunos casos mortal. Se debe consultar a los expertos

en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología para la hepatitis B positiva (incluyendo aquellos pacientes con la enfermedad activa). Durante el tratamiento, los pacientes deben ser controlados y tratados como corresponda.

Hepatotoxicidad

En pacientes tratados con TMZ se ha notificado daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática mortal (ver Reacciones adversas). Se deben realizar pruebas de la función hepática basal antes de iniciar el tratamiento. Si es anormal, el médico debe evaluar el beneficio / riesgo antes de iniciar la temozolomida incluyendo el potencial en la insuficiencia hepática mortal. Para los pacientes en el día 42 del ciclo de tratamiento, las pruebas de función del hígado se deben repetir a mitad durante este ciclo. Para todos los pacientes, las pruebas de función hepática deben ser revisadas después de cada ciclo de tratamiento. Para los pacientes con alteraciones significativas de la función hepática, los médicos deben evaluar el beneficio / riesgo del tratamiento continuado. Puede darse toxicidad hepática en varias semanas o más, después del último tratamiento con temozolomida.

Neoplasias malignas

También se han notificado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide.

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con TMZ. Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de TMZ.

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 TMZ pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración. Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$. Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN 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 (ver Posología). Los niveles de dosis son de 100 mg/m², 150 mg/m² y 200 mg/m². La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m².

Población pediátrica

No hay experiencia clínica sobre el empleo de TMZ 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 TMZ a pacientes de edad avanzada.

Pacientes mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar un embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ y durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento.

Pacientes varones

Se debe advertir a los hombres que vayan a ser tratados con TMZ que eviten dejar embarazada a su pareja durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento.

Excipiente

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La administración de TMZ con los alimentos resultó en una disminución del 33 % de la C_{max} y en una disminución del 9 % del área bajo la curva (AUC).

Como no se puede excluir que el cambio en la C_{max} sea clínicamente importante, TEZULINA debe administrarse sin alimentos.

En base a un análisis de la farmacocinética de población 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 TMZ.

Se asoció la administración concomitante de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de TMZ.

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

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

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 en ratas y conejos tratados con 150 mg/m² de TMZ se observó teratogenia y/o toxicidad fetal. Tezulina no se debe administrar a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

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

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar un embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ y durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento.

Fertilidad masculina

Temozolomida puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, los hombres que vayan a ser tratados con ella deben usar medidas anticonceptivas efectivas y se les debe advertir que eviten dejar embarazada a su pareja durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento, dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con TMZ.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dada la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios cuando se administra Tezulina, tales como náuseas y vómitos, mareos, visión borrosa y trastornos visuales que pueden alterar la capacidad para conducir y utilizar maquinaria, el

médico debe decidir en cada caso si el paciente puede conducir o utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

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

Para los pacientes con glioma recurrente o progresivo, las náuseas y los vómitos fueron generalmente de Grados 1 ó 2 (de 0 a 5 episodios de vómitos en 24 horas) y fueron autolimitantes o fácilmente controlados con el tratamiento antiemético estándar.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y notificadas con el uso de TMZ poscomercialización se enumeran en la Tabla 4. Estas reacciones se clasifican según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); Muy raros ($< 1/10,000$). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida</i>	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección, herpes zóster, faringitis ^a , candidiasis oral
Poco frecuentes:	Infección oportunista (incluyendo neumonía por <i>P. carinii</i>), sepsis [†] , meningoencefalitis herpética [†] , infección por CMV, reactivación de la infección por CMV, virus de la hepatitis B [†] , herpes simple, reactivación de la infección, infección de la herida, gastroenteritis ^b
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	

Poco frecuentes:	Síndrome mielodisplásico, malignidad secundaria, que incluye leucemia mieloide
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuentes:	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica [†] , pancitopenia, petequias
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacción alérgica
Poco frecuentes:	Anafilaxia
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Cushingoide ^c
Poco frecuentes:	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiper glucemia
Poco frecuentes:	Hipocalcemia, fosfatasa alcalinaelevada
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio
Poco frecuentes:	Trastorno del comportamiento, labilidad emocional, alucinación, apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Convulsiones, hemiparesia, afasia/disfasia, cefalea
Frecuentes:	Ataxia, deterioro del equilibrio, deterioro de la percepción, concentración deteriorada, disminución del nivel de conciencia, mareo, hipoestesia, memoria alterada, trastorno neurológico, neuropatía ^d , parestesia, somnolencia, trastorno del habla, perversión del gusto, temblor
Poco frecuentes	Estatus epiléptico, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, parosmia, anomalía de la marcha, hiperestesia, alteración sensitiva, coordinación anormal
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Hemianopía, visión borrosa, trastorno de la visión ^e , defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular
Poco frecuentes:	Agudeza visual disminuida, ojos secos

Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Sordera ^f , vértigo, acúfenos, dolor de oídos ^g
Poco frecuentes	Daño del oído, hiperacusia, otitis media
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes:	Palpitaciones
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta
Poco frecuentes:	Fallo respiratorio [†] , neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, dolor abdominal ^h , dispepsia, disfagia
Poco frecuentes:	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, hemorroides, boca seca
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática [†] , daño hepático, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia
Frecuentes:	Eritema, piel seca, prurito
Poco frecuentes:	Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritroderma, exfoliación de la piel, reacción de fotosensibilidad, urticaria, exantema, dermatitis, sudoración aumentada, pigmentación anormal
Frecuencia no conocida:	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Miopatía, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Frecuencia de la micción, incontinencia urinaria
Poco frecuentes:	Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama, impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, síntomas de tipo gripal, astenia, malestar general, dolor, edema, edema periférico ⁱ
Poco frecuentes:	Empeoramiento de la enfermedad, rigores, edema de cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de diente
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas ^l , peso disminuido, peso aumentado
Poco frecuentes:	Gamma-glutamilttransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Lesión por radiación ^k

^a Incluye faringitis, faringitis nasofaríngea, faringitis estreptocócica

^b Incluye gastroenteritis, gastroenteritis viral

^c Incluye cushingoide, síndrome de Cushing

^d Incluye neuropatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica

^e Incluye discapacidad visual, trastorno ocular

^f Incluye sordera, sordera bilateral, sordera neurosensorial, sordera unilateral

^g Incluye dolor de oído, molestias en el oído

^h Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestias abdominales

ⁱ Incluye edema periférico, hinchazón periférica

^j Incluye aumento de la prueba de función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas

^k Incluye lesión por radiación, lesión cutánea por radiación

† Incluyen casos con resultados mortales

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Resultados de laboratorio

Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido TMZ. 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 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 TMZ.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Resultados de laboratorio

Se produjeron trombocitopenia y neutropenia de Grados 3 ó 4 en el 19 % y 17 %, respectivamente, de los pacientes tratados por glioma maligno. Esto provocó la hospitalización y/o interrupción del tratamiento con TMZ en el 8 % y 4 %, respectivamente. La mielosupresión fue previsible (normalmente dentro de los primeros ciclos, con el valor más bajo de parámetros hematológicos (nadir) entre el Día 21 y el Día 28), y la recuperación fue rápida, generalmente en 1-2 semanas. No se observó evidencia de una mielosupresión de tipo acumulativo. La presencia de trombocitopenia puede incrementar el riesgo de hemorragia, y la presencia de neutropenia o leucopenia puede incrementar el riesgo de infección.

Género

En un análisis de farmacocinética basada 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 ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % frente al 5 %, y

trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 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 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 TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. Aunque los datos son limitados, cabe esperar que la tolerancia en niños sea similar a la de los adultos. No se ha determinado la seguridad de TMZ en niños menores de 3 años.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de TEZULINA a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA, TE 03327 452629- Internos 104 - 109

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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 al 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

La toxicidad dosis limitante fue hematológica y se informó con las dosis de 1000 mg/m² y de 1250 mg/m². Hasta 1000 mg/m² se ha tomado como una sola dosis, con el esperado efecto y neutropenia y trombocitopenia como resultado. En caso de sobredosis, es necesario realizar una evaluación hematológica. De ser necesario se deben adoptar medidas de soporte.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones."

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

"ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA."

CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 25° C.

PRESENTACIONES

TEZULINA 20, 100 Y 250 para todas sus concentraciones en envases con 5 y 20 cápsulas.

Envases con 250, 500 y 1000 cápsulas para USO HOSPITALRIO EXCLUSIVO.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 55.120

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629- Internos 104 - 109

www.microsules.com.ar

Fecha última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-32042440 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.29 15:28:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.29 15:28:42 -03:00