



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 6609

BUENOS AIRES, 26 OCT 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019381-08-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 6609

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

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

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

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

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 los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.

U

.

M

R



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

6 6 0 9

Por ello;

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

DISPONE:

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

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

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

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

7

Handwritten signature



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

DISPOSICIÓN Nº **6609**

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-019381-08-1

DISPOSICIÓN Nº: **6609**

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **6609**

Nombre comercial: TEZOMID

Nombre/s genérico/s: TEMOZOLOMIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469 BECCAR,
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA (1).

Nombre Comercial: TEZOMID 20.

Clasificación ATC: L01A X03.

Indicación/es autorizada/s: GLIOBLASTOMA MULTIFORME RECIEN

DIAGNOSTICADO: TEMOZOLOMIDA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE
LOS PACIENTES ADULTOS.

Concentración/es: 20 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 20 MG.

5
H



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

6 6 0 9

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 4 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.3 MG, ACIDO TARTARICO 2 MG, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 5 MG, LACTOSA ANHIDRA C.S.P. 250 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BCO OPACO, SELLADO CON DISCO DE AL Y TAPA DE SEGURIDAD.

Presentación: 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas siendo las 3 últimas para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas siendo las 3 últimas para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA (2).

Nombre Comercial: TEZOMID 100.

Clasificación ATC: L01A X03.

Indicación/es autorizada/s: GLIOBLASTOMA MULTIFORME RECIEN DIAGNOSTICADO: TEMOZOLOMIDA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES ADULTOS.

Concentración/es: 100 MG de TEMOZOLOMIDA.

17



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.7.

6609

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 100 MG.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 7 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.6 MG,
ACIDO TARTARICO 4 MG, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 25 MG, LACTOSA
ANHIDRA C.S.P. 450 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BCO OPACO, SELLADO CON DISCO DE
AL Y TAPA DE SEGURIDAD

Presentación: 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas siendo las 3 últimas para uso
hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas siendo las 3
últimas para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

57

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA (3).

Nombre Comercial: TEZOMID 250.

Clasificación ATC: L01A X03.

Indicación/es autorizada/s: GLIOBLASTOMA MULTIFORME RECIEN
DIAGNOSTICADO: TEMOZOLOMIDA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE

Handwritten signature



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

6609

LOS PACIENTES ADULTOS.

Concentración/es: 250 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 250 MG.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 9 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.8 MG,
ACIDO TARTARICO 5 MG, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 40 MG, LACTOSA
ANHIDRA C.S.P. 550 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BCO OPACO, SELLADO CON DISCO DE
AL Y TAPA DE SEGURIDAD

Presentación: 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas siendo las 3 últimas para uso
hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas siendo las 3
últimas para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **6609**

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

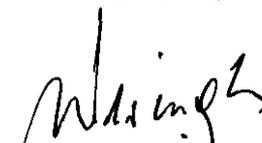


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **6609**


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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019381-08-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº ~~6609~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por FINADIET S.A.C.I.F.I., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TEZOMID

Nombre/s genérico/s: TEMOZOLOMIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469 BECCAR,
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

✓
Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA (1).

Nombre Comercial: TEZOMID 20.

Clasificación ATC: L01A X03.

Indicación/es autorizada/s: GLIOBLASTOMA MULTIFORME RECIEN
↙



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

DIAGNOSTICADO: TEMOZOLOMIDA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES ADULTOS.

Concentración/es: 20 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 20 MG.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 4 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.3 MG, ACIDO TARTARICO 2 MG, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 5 MG, LACTOSA ANHIDRA C.S.P. 250 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BCO OPACO, SELLADO CON DISCO DE AL Y TAPA DE SEGURIDAD.

Presentación: 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas siendo las 3 últimas para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas siendo las 3 últimas para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA (2).

Nombre Comercial: TEZOMID 100.

5

7



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.7.

Clasificación ATC: L01A X03.

Indicación/es autorizada/s: GLIOBLASTOMA MULTIFORME RECIEN
DIAGNOSTICADO: TEMOZOLOMIDA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE
LOS PACIENTES ADULTOS.

Concentración/es: 100 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 100 MG.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 7 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.6 MG,
ACIDO TARTARICO 4 MG, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 25 MG, LACTOSA
ANHIDRA C.S.P. 450 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BCO OPACO, SELLADO CON DISCO DE
AL Y TAPA DE SEGURIDAD

Presentación: 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas siendo las 3 últimas para uso
hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas siendo las 3
últimas para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA (3).

Nombre Comercial: TEZOMID 250.

Clasificación ATC: L01A X03.

Indicación/es autorizada/s: GLIOBLASTOMA MULTIFORME RECIEN
DIAGNOSTICADO: TEMOZOLOMIDA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE
LOS PACIENTES ADULTOS.

Concentración/es: 250 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 250 MG.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 9 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.8 MG,
ACIDO TARTARICO 5 MG, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 40 MG, LACTOSA
ANHIDRA C.S.P. 550 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BCO OPACO, SELLADO CON DISCO DE
AL Y TAPA DE SEGURIDAD

Presentación: 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas siendo las 3 últimas para uso
hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 5, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas siendo las 3
últimas para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE; desde: 15 °C. hasta: 25 °C.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a FINADIET S.A.C.I.F.I. el Certificado N° 55847, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 26 OCT 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6609


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

6609



Proyecto de Rótulo y Etiquetas

Industria Argentina

Contenido: 5 cápsulas

TEZOMID 20

TEMOZOLOMIDA 20 mg

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Lote - Vencimiento

Composición

Cada cápsula **TEZOMID 20** contiene:

Temozolomida 20 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón; Acido esteárico, Acido tartárico, Acido tartárico, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa anhidra c.s.p 250 mg

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

**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.**

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado n°

Dirección Técnica: Dagmar C. J. Gremer de Lago. Farmacéutica.

FINADIET S.A.C.L.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71

C 1208 ABE - Capital Federal

TE: 4981-5444/5544

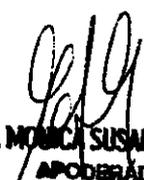
www.finadiet.com.ar

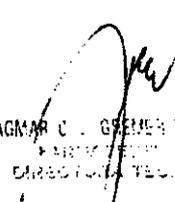
Elaborado en: Elaborado en: E. de las Carreras n° 2469 esquina Uruguay n° 3688.

(B1643EKZ) Beccar - Provincia de Buenos Aires.

Nota: este texto se repite en los envases con 20 cápsulas.

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


Sra. **MÓNICA SUSANA GUALDI**
APODERADA


DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA



Proyecto de Rótulo y Etiquetas

Industria Argentina

Contenido: 5 cápsulas

TEZOMID 100
TEMOZOLOMIDA 100 mg
Cápsulas
Venta Bajo Receta Archivada
Lote - Vencimiento

Composición

Cada cápsula **TEZOMID 100** contiene:

Temozolomida 100 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón; Acido esteárico; Acido tartárico; Dióxido de silicio coloidal; Lactosa anhidra c.s.p 450 mg

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

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.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado n°

Dirección Técnica: Dagmar C. J. Gremer de Lago. Farmacéutica.

FINADIET S.A.C.I.F.L.

Hipólito Yrigoyen 3769/71

C 1208 ABE - Capital Federal

TE: 4981-5444/5544

www.finadiet.com.ar

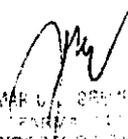
Elaborado en: E. de las Carreras n° 2469 esquina Uruguay n° 3688.

(B1643EKZ) Beccar - Provincia de Buenos Aires.

Nota: este texto se repite en los envases con 20 cápsulas.

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


Sra. **MÓNICA SUSANA GUALDI**
APODERADA


DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



6609

Proyecto de Rótulo y Etiquetas

Industria Argentina

Contenido: 5 cápsulas

TEZOMID 250

TEMOZOLOMIDA 250 mg

Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Lote - Vencimiento

Composición

Cada cápsula **TEZOMID 250** contiene:

Temozolomida 250 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón; Acido esteárico; Acido tartárico; Dióxido de silicio coloidal; Lactosa anhidra c.s.p 550 mg

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

**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.**

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado n°

Dirección Técnica: Dagmar C. J. Gremer de Lago. Farmacéutica.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71

C 1208 ABE - Capital Federal

TE: 4981-5444/5544

www.finadiet.com.ar

Elaborado en: E. de las Carreras n° 2469 esquina Uruguay n° 3688.

(B1643EKZ) Beccar - Provincia de Buenos Aires.

Nota: este texto se repite en los envases con 20 cápsulas.

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

Sra. **MÓNICA SUSANA GUALDI**
APODERADA

DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA

6609



**Proyecto de Prospecto Interno
Industria Argentina**

**TEZOMID 20 -- 100 -- 250
TEMOZOLOMIDA 20 mg -- 100 mg -- 250 mg
Cápsulas
Venta Bajo Receta Archivada**

Composición

Cada cápsula TEZOMID 20 contiene:

Temozolomida 20 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón 5 mg; Acido esteárico 4 mg;

Acido tartárico 2 mg; Acido tartárico 2 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,3 mg;

Lactosa anhidra c.s.p 250 mg

Cada cápsula TEZOMID 100 contiene:

Temozolomida 100 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón 25 mg; Acido esteárico 7 mg;

Acido tartárico 4 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,6 mg;

Lactosa anhidra c.s.p 450 mg

Cada cápsula TEZOMID 250 contiene:

Temozolomida 250 mg

Excipientes: Glicolato sódico de almidón 40 mg; Acido esteárico 9 mg;

Acido tartárico 5 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,8 mg;

Lactosa anhidra c.s.p 550 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Código ATC: L01A X03

ACCIÓN FARMACOLOGICA

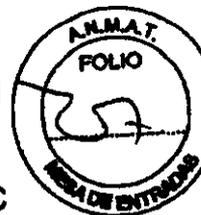
Mecanismo de acción

La temozolomida no es directamente activa pero experimenta una conversión no enzimática rápida a pH fisiológico al compuesto reactivo 5-(3-metil-triazen-1-


SUSANA GUALDI
APODERADA


DAGMAR C. GREMER DE LAGO
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

6609



yl)-imidazol-4-carboxamida (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC se debe primariamente a la alquilación del ADN. La alquilación (metilación) se produce principalmente en las posiciones O⁶ y N⁷ de la guanina.

Farmacocinética

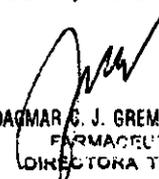
Absorción: La temozolomida se absorbe en forma rápida y completa después de la administración oral con una concentración plasmática pico (C_{máx}) alcanzada en un t_{máx} medio de 1 hora. La comida reduce el índice y la extensión de la absorción de temozolomida. La concentración plasmática pico y el ABC disminuyeron un 32% y 9%, respectivamente, y el t_{máx} medio aumentó 2 veces (de 1 a 2,25 horas) cuando se administró la temozolomida después de un desayuno alto en grasas modificado.

Distribución: La temozolomida tiene un volumen aparente de distribución medio de 0,4 L/kg (%CV=13%). Se une débilmente a las proteínas plasmáticas humanas; la unión porcentual media de la radioactividad total relacionada con la droga es 15%.

Metabolismo y eliminación: La temozolomida se hidroliza en forma espontánea a pH fisiológico a las especies activas, MTIC y al metabolito ácido de temozolomida. MTIC además se hidroliza a 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), el cual se conoce por ser un intermedio en la biosíntesis del ácido nucleico y purina, y a metilhidrazina, la cual se considera que es la especie activa alquilante. Las enzimas del citocromo P450 tienen solamente un rol pequeño en el metabolismo de temozolomida y MTIC. En relación al ABC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es 2,4% y 23%, respectivamente.

Excreción: Alrededor del 38% de la dosis radioactiva total de temozolomida administrada se recuperó en 7 días; 37,7% en la orina y 0,8% en las heces. La mayoría de la recuperación de la radioactividad en la orina es temozolomida inalterada (5,6%), AIC (12%), metabolito ácido de temozolomida (2,3%), metabolito(s) polar no identificado (17%). El clearance general de temozolomida es aproximadamente 5,5 L/hr/m². La temozolomida se elimina en forma rápida con una vida media de eliminación promedio de 1,8 horas y


SRTA. MÓNICA SUSANA GUALDI
APOYADA


DAGMAR G. J. GREMER DE LAGO
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA



exhibe cinética lineal en la escala de dosificación terapéutica de 75-250 mg/m²/día.

Poblaciones Especiales

Un análisis farmacocinético de la población indicó que la edad (rango 19 a 78 años) no tiene influencia en la farmacocinética de temozolomida.

Género: Un análisis farmacocinético de la población indicó que las mujeres tienen un clearance más bajo que los hombres de aproximadamente 5% (ajustado para el área de superficie corporal) para la temozolomida.

Raza: El efecto de la raza sobre la farmacocinética de temozolomida no se ha estudiado.

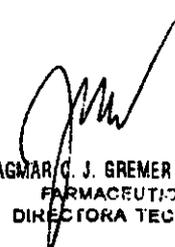
Uso del tabaco: Un análisis farmacocinético de la población indicó que el clearance oral de temozolomida es similar en fumadores y no fumadores.

Efecto de deterioro renal: Un análisis farmacocinético de la población indicó que el clearance de creatinina sobre el rango de 36-130 mL/min/m² no tiene efecto en el clearance de temozolomida después de la administración oral. La farmacocinética de temozolomida no se ha estudiado en pacientes con una función renal deteriorada en forma severa (CL_{cr} < 36 mL/min/m²). Se debe tener precaución cuando Temozolomida se suministra a pacientes con deterioro renal severo. Temozolomida no se ha estudiado con pacientes en diálisis.

Efecto de deterioro hepático: Un estudio mostró que la farmacocinética de temozolomida en pacientes con deterioro hepático de leve a moderado (Child-Pugh Grado I - II) fue similar a aquella observada en pacientes con función hepática normal. Se debe tener precaución cuando se suministra temozolomida a pacientes con deterioro hepático severo.

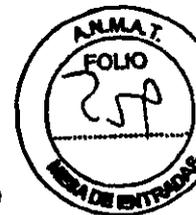
Efecto de otras drogas en la farmacocinética de temozolomida

En un estudio de dosis múltiple, la administración de las cápsulas de Temozolomida con ranitidina no cambió los valores de C_{máx} o ABC para la temozolomida o MTIC.


DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA


Dra. SUSANA GUALDI
APODERADA

6609



Un análisis de población indicó que la administración de ácido valproico disminuye el clearance de temozolomida aproximadamente un 5% [vea **INTERACCIONES**].

Un análisis de población no demuestra ninguna influencia de proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas del receptor H₂, fenobarbital o dexametasona coadministrada en el clearance de la temozolomida suministrada por vía oral.

INDICACIONES

Glioblastoma multiforme recién diagnosticado

Temozolomida está indicado para el tratamiento de los pacientes adultos con glioblastoma multiforme recién diagnosticado en forma concomitante con radioterapia y luego como tratamiento de mantenimiento.

Astrocitoma anaplásico refractario

Temozolomida está indicado para el tratamiento de los pacientes adultos con astrocitoma anaplásico refractario, es decir, pacientes que han experimentado progresión de la enfermedad bajo un régimen farmacológico con nitrosourea y procarbazina.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Dosificación recomendada y guías de modificación de la dosis

La dosificación de Temozolomida debe ajustarse según el recuento de plaquetas y neutrófilos nadir en el ciclo previo y los recuentos de plaquetas y neutrófilos al momento de iniciar el próximo ciclo. Para los cálculos de dosificación de Temozolomida en base al área de superficie corporal vea el Cuadro 5. Para las combinaciones sugeridas de cápsulas en una dosis diaria vea el Cuadro 6.

Pacientes con glioma de alto grado recién diagnosticado

Fase concomitante

Temozolomida se administra en 75 mg/m² diarios durante 42 días en forma concomitante con radioterapia focal (60 Gy administrada en 30 fracciones)

STU. MONTAÑAS SUSANA GUARDIA
ASOCIADA

DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

seguido del mantenimiento Temozolomida por 6 ciclos. La radioterapia focal incluye el lecho del tumor o lugar de resección con un margen de 2 a 3 cm. No se recomienda reducciones de dosis durante la fase concomitante; sin embargo, puede haber interrupciones de dosis o discontinuación en base a la toxicidad. La dosis de Temozolomida debe continuarse a lo largo del período concomitante de 42 días hasta los 49 días si se satisfacen, todas, las siguientes condiciones: recuento del número total de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$, recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/L$, criterios comunes de toxicidad (CTC, son sus siglas en inglés) toxicidad no hematológica \leq Grado 1 (excepto por alopecia, náuseas y vómitos). Durante el tratamiento se debe obtener semanalmente un recuento sanguíneo completo. La dosificación de temozolomida debe interrumpirse o discontinuarse durante la fase concomitante según los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica como se observa en el Cuadro 1. Se requiere de la profilaxis de PCP durante la administración concomitante de Temozolomida y radioterapia y debe continuarse en pacientes que desarrollan linfocitopenia hasta la recuperación de linfocitopenia (CTC grado ≤ 1).

Cuadro 1: Interrupción o discontinuación de la dosis de temozolomida durante temozolomida y radioterapia concomitante

Toxicidad	Interrupción de TMZ ^a	Discontinuación de TMZ
Recuento del número total de neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Recuento plaquetario	≥ 10 y $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
CTC Toxicidad no hematológica (excepto por alopecia, náuseas, vómitos)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

^a El tratamiento con TMZ concomitante pudo continuarse cuando todas las condiciones se satisficieron: recuento del número total de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$; recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/L$; CTC toxicidad no hematológica \leq Grado 1 (excepto por alopecia, náuseas, vómitos).

TMZ = temozolomida; CTC = Criterios Comunes de Toxicidad.

Sra. MÓNICA...
FARMACÉUTICA

DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Fase de mantenimiento

Ciclo 1

Cuatro semanas después de completar la fase Temozolomida + Radioterapia, Temozolomida se administra durante 6 ciclos adicionales de tratamiento de mantenimiento. La dosificación en el Ciclo 1 (mantenimiento) es 150 mg/m² una vez al día durante 5 días seguido de 23 días sin tratamiento.

Ciclos 2-6

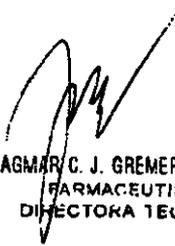
Al inicio del Ciclo 2, la dosis puede escalar a 200 mg/m², si la toxicidad no hematológica CTC para el Ciclo 1 es Grado ≤ 2 (excepto por alopecia, náuseas y vómitos), el recuento del número total de neutrófilos (ANC, son sus siglas en inglés) es $\geq 1,5 \times 10^9/L$, y el recuento plaquetario es $\geq 100 \times 10^9/L$. La dosis permanece en 200 mg/m² por día durante los primeros 5 días de cada ciclo subsiguiente excepto si se produce toxicidad. Si la dosis no se escaló en el Ciclo 2, no se debe realizar el escalamiento en los ciclos subsiguientes.

Reducción o discontinuación de la dosis durante el mantenimiento

Las reducciones de la dosis durante la fase de mantenimiento deben aplicarse de acuerdo a los Cuadros 2 y 3.

Durante el tratamiento, se debe conseguir un recuento sanguíneo completo en el Día 22 (21 días después de la primer dosis de Temozolomida) o dentro de las 48 horas de ese día, y semanalmente hasta que el ANC esté arriba de $1,5 \times 10^9/L$ (1,500/ μL) y el recuento plaquetario exceda $100 \times 10^9/L$ (100,000/ μL). El próximo ciclo de Temozolomida no debe iniciarse hasta que el ANC y el recuento plaquetario excedan estos niveles. Las reducciones de la dosis durante el siguiente ciclo deben basarse en los recuentos sanguíneos más bajos y la peor toxicidad no hematológica durante el ciclo previo. Las reducciones o discontinuaciones de la dosis durante la fase de mantenimiento deben aplicarse de acuerdo a los Cuadros 2 y 3.


Sra. MARGARITA MORALES
ACETABUENA


DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



Cuadro 2: Niveles de dosis de temozolomida para el tratamiento de mantenimiento

Nivel de dosis	Dosis (mg/m ² /día)	Remarks
-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.

Cuadro 3: Reducción o discontinuación de la dosis de temozolomida durante el tratamiento de mantenimiento

Toxicidad	Reducir TMZ por 1 Nivel de Dosis ^a	Discontinuar TMZ
Recuento del número total de neutrófilos	<1,0 x 10 ⁹ /L	Ver nota al pie ^b
Recuento plaquetario	<50 x 10 ⁹ /L	Ver nota al pie ^b
CTC Toxicidad no hematológica (excepto alopecia, náusea, vómitos)	por CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^b

^a Los niveles de dosis de TMZ están enumerados en el Cuadro 2.
^b Se discontinúa TMZ si se requiere la reducción de la dosis a < 100 mg/m² o si la misma toxicidad no hematológica de Grado 3 (excepto por alopecia, náuseas, vómitos) se repite después de la reducción de la dosis.

TMZ = temozolomida; CTC = Criterios Comunes de Toxicidad.

Pacientes con astrocitoma anaplásico refractario

Para los adultos la dosis inicial es 150 mg/m² una vez al día durante 5 días consecutivos por un ciclo de tratamiento de 28 días. Para los pacientes adultos, si tanto el nadir y el día de dosificación (Día 29, Día 1 del siguiente ciclo) los recuentos del número total de neutrófilos son $\geq 1,5 \times 10^9/L$ (1500/ μ L) y tanto el nadir y el Día 29, Día 1 del siguiente ciclo los recuentos plaquetarios son $\geq 100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L), la dosis de Temozolomida puede incrementarse a 200 mg/m²/día durante 5 días consecutivos por un ciclo de tratamiento de 28 días. Durante el tratamiento, se debe obtener un recuento sanguíneo completo el Día

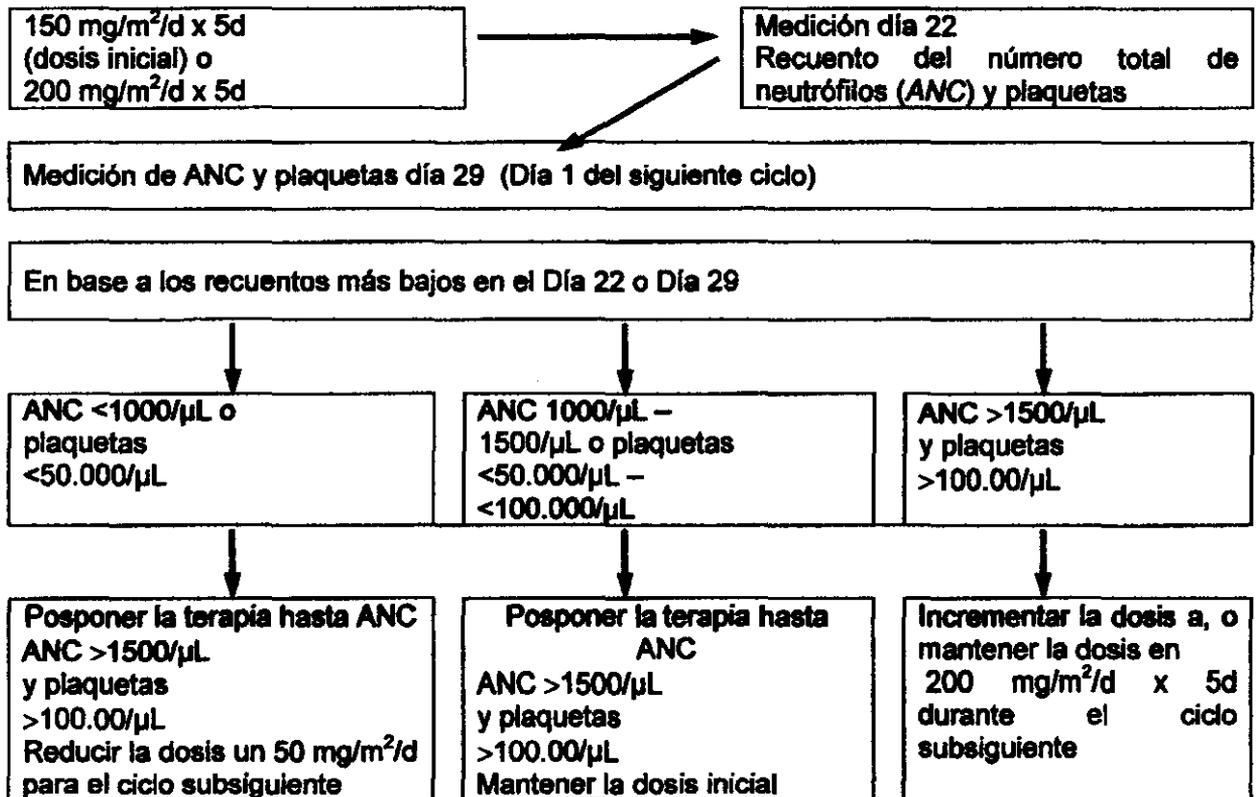
SPC. N. SANCHEZ GUARDI
 FARMACIA

DASMAR J. GREMER DE LAGO
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA



22 (21 días después de la primer dosis) o dentro de las 48 horas de ese día, y semanalmente hasta que el recuento del número total de neutrófilos esté por encima de $1,5 \times 10^9/L$ ($1500/\mu L$) y el recuento plaquetario exceda $100 \times 10^9/L$ ($100,000/\mu L$). El próximo ciclo de Temozolomida no debe iniciarse hasta que el recuento del número total de neutrófilos y el recuento plaquetario excedan estos niveles. Si el recuento del número total de neutrófilos cae a $< 1,0 \times 10^9/L$ ($1000/\mu L$) o el recuento plaquetario es $< 50 \times 10^9/L$ ($50,000/\mu L$) durante cualquier ciclo, el siguiente ciclo debe reducirse un $50 \text{ mg}/\text{m}^2$, pero no por debajo de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, la dosis más baja recomendada (vea Cuadro 4). El tratamiento de Temozolomida puede continuarse hasta la progresión de la enfermedad. En el ensayo clínico, el tratamiento podía continuarse durante un máximo de 2 años; pero la duración óptima del tratamiento se desconoce.

Cuadro 4: Cuadro de modificación de dosis



[Handwritten Signature]
 SCS...
 DIRECTORA

[Handwritten Signature]
 DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
 FARMACUTICA
 DIRECTORA TECNICA

6600



Cuadro 5: Cálculo de dosis diaria por área de superficie corporal (ASC)

Total ASC (m ²)	75 mg/m ² (mg diarios)	150 mg/m ² (mg diarios)	200 mg/m ² (mg diarios)
1	75	150	200
1,1	82,5	165	220
1,2	90	180	240
1,3	97,5	195	260
1,4	105	210	280
1,5	112,5	225	300
1,6	120	240	320
1,7	127,5	255	340
1,8	135	270	360
1,9	142,5	285	380
2	150	300	400
2,1	157,5	315	420
2,2	165	330	440
2,3	172,5	345	460
2,4	180	360	480
2,5	187,5	375	500

Cuadro 6: Combinaciones sugeridas de la cápsula en base a la dosis diaria en adultos

Dosis diaria total (mg)	Número de cápsulas diarias por potencia (mg)					
	250 mg	180 mg	140 mg	100 mg	20 mg	5 mg
75	0	0	0	0	3	3
82,5	0	0	0	0	4	0
90	0	0	0	0	4	2
97,5	0	0	0	1	0	0
105	0	0	0	1	0	1

[Signature]
 Sr. M. GONZALEZ GONDI
 DIRECTOR

[Signature]
 DAGMAR J. GREMER DE LAGO
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA

6609



Cuadro 6: Combinaciones sugeridas de la cápsula en base a la dosis diaria en adultos

Dosis diaria total (mg)	Número de cápsulas diarias por potencia (mg)					
	250 mg	180 mg	140 mg	100 mg	20 mg	5 mg
112,5	0	0	0	1	0	2
120	0	0	0	1	1	0
127,5	0	0	0	1	1	1
135	0	0	0	1	1	3
142,5	0	0	1	0	0	0
150	0	0	1	0	0	2
157,5	0	0	1	0	1	0
165	0	0	1	0	1	1
172,5	0	0	1	0	1	2
180	0	1	0	0	0	0
187,5	0	1	0	0	0	1
195	0	1	0	0	0	3
200	0	1	0	0	1	0
210	0	0	0	2	0	2
220	0	0	0	2	1	0
225	0	0	0	2	1	1
240	0	0	1	1	0	0
255	1	0	0	0	0	1
260	1	0	0	0	0	2
270	1	0	0	0	1	0
280	0	0	2	0	0	0
285	0	0	2	0	0	1
300	0	0	0	3	0	0
315	0	0	0	3	0	3
320	0	1	1	0	0	0

[Signature]
 Sr. ANTONIO GUARDI
 DIRECTOR GENERAL

[Signature]
 DAGMAR S. J. GREMER DE LAGO
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA

6609



Cuadro 6: Combinaciones sugeridas de la cápsula en base a la dosis diaria en adultos

Dosis diaria total (mg)	Número de cápsulas diarias por potencia (mg)					
	250 mg	180 mg	140 mg	100 mg	20 mg	5 mg
330	0	1	1	0	0	2
340	0	1	1	0	1	0
345	0	1	1	0	1	1
360	0	2	0	0	0	0
375	0	2	0	0	0	3
380	0	1	0	2	0	0
400	0	0	0	4	0	0
420	0	0	3	0	0	0
440	0	0	3	0	1	0
460	0	2	0	1	0	0
480	0	1	0	3	0	0
500	2	0	0	0	0	0

Preparación y administración

En las ensayos clínicos, Temozolomida se administró bajo condiciones de ayuno y sin ayuno; sin embargo, los alimentos afectan la absorción [vea **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**] y se recomienda consistencia en la administración con respecto a los alimentos. No hay restricciones de dieta con Temozolomida. Para reducir las náuseas y vómitos, Temozolomida debe tomarse con el estómago vacío. Se puede recomendar la administración a la hora de acostarse. El tratamiento antiemético se puede administrar antes y/o después de la administración de temozolomida.

Las cápsulas de temozolomida no deben abrirse o masticarse. Se deben tragar enteras con un vaso de agua. Si las cápsulas se abren accidentalmente o se dañan, se deben tomar precauciones para evitar la inhalación o contacto con la piel o membranas mucosas.

Sra. MONICA ANSUN GUZDA
DIRECTORA

DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

6609



Puede haber una ocurrencia más elevada de PCP cuando la temozolomida se administra durante un régimen de dosificación más prolongado. Sin embargo, todos los pacientes que reciben temozolomida, en particular los pacientes que reciben esteroides, deben ser observados de cerca por el desarrollo de PCP independientemente del régimen.

Pruebas de laboratorio

Para la fase de tratamiento concomitante con radioterapia, se debe realizar un recuento sanguíneo completo antes de la iniciación del tratamiento y en forma semanal durante el tratamiento.

Para los ciclos de tratamiento de 28 días, se debe obtener un recuento sanguíneo completo antes del tratamiento el Día 1 y el Día 22 (21 días después de la primera dosis) de cada ciclo. Se deben realizar recuentos sanguíneos en forma semanal hasta la recuperación si el ANC cae debajo de $1,5 \times 10^9/L$ y el recuento plaquetario cae debajo de $100 \times 10^9/L$.

Uso en el embarazo

Temozolomida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de Temozolomida a ratas y conejos durante la organogénesis en 0,38 y 0,75 veces la dosis máxima humana recomendada (75 y 150 mg/m²), respectivamente, causó numerosas malformaciones fetales de los órganos externos, tejidos blandos, y esqueleto en ambas especies.

ADVERTENCIAS

Información para el paciente

Los médicos deben plantear lo siguiente con los pacientes:

- Las náuseas y vómitos son las reacciones adversas que ocurren con más frecuencia. Las náuseas y vómitos por lo general se autolimitan o se controlan fácilmente con el tratamiento antiemético estándar.
- No se deben abrir las cápsulas. Si las cápsulas se abren en forma accidental o se dañan, se deben tomar precauciones rigurosas con los

DAGMAR G.J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



contenidos de la cápsula para evitar la inhalación o contacto con la piel o las membranas mucosas.

- El medicamento se debe mantener alejado de los niños y mascotas.

INTERACCIONES

La administración de ácido valproico disminuye el clearance de temozolomida en aproximadamente 5%. Se desconoce la implicancia clínica de este efecto.

Pacientes con Deterioro Hepático o Renal Severo: Se debe tener precaución cuando temozolomida se administra a pacientes con deterioro hepático o renal severo (ver *Poblaciones especiales*).

Poblaciones Especiales:

Ancianos: Los estudios clínicos de temozolomida no incluyen suficiente cantidad de sujetos de 65 años o más para determinar si respondieron de diferente manera que los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los sujetos más jóvenes y los de más edad. Se debe tener precaución cuando se trata a pacientes ancianos.

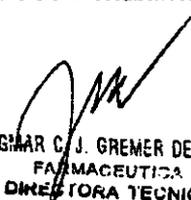
En la población en estudios con astrocitoma anaplásico, los pacientes de 70 años o más tuvieron una mayor incidencia de neutropenia grado 4 y trombocitopenia grado 4 (2/8; 25%, $p=0,31$ y 2/10; 20%, $p=0,09$, respectivamente) en el primer ciclo de terapia que los pacientes por debajo de los 70 años de edad.

Test de Laboratorio: Se debe obtener un recuento de sangre completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis). Los recuentos sanguíneos deben realizarse semanalmente hasta la recuperación si ANC cae debajo de $1.5 \times 10^9/L$ y si el recuento de plaquetas cae por debajo de $100 \times 10^9/L$.

CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD:

La temozolomida es carcinogénica en ratas en dosis menores que la dosis máxima humana recomendada. La temozolomida indujo carcinomas mamarios tanto en machos como en hembras en dosis 0,13 a 0,63 veces la dosis máxima


Sra. MARGARITA G. GONZÁLEZ
SECRETARÍA


DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

6609



humana (25 a 125 mg/m²) cuando se administró por vía oral en 5 días consecutivos cada 28 días por 6 ciclos. La temozolomida también indujo fibrosarcomas del corazón, ojos, vesículas seminales, glándulas salivares, cavidad abdominal, útero, y próstata; carcinomas de las vesículas seminales, schwannomas del corazón, nervio óptico, y glándula de Harder, y adenomas de la piel, pulmones, pituitaria, y tiroides en dosis 0,5 veces la dosis máxima diaria. Los tumores mamarios también fueron inducidos luego de 3 ciclos de temozolomida en la dosis máxima diaria recomendada.

La temozolomida es un mutágeno y un clastógeno. En una prueba de mutagénesis bacteriana reversa (prueba de Ames), la temozolomida incrementó la frecuencia revertiente en la ausencia y presencia de la activación metabólica. La temozolomida fue clastogénica en linfocitos humanos en presencia y ausencia de la activación metabólica.

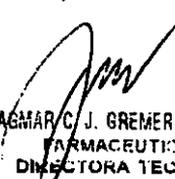
La temozolomida deteriora la fertilidad de los machos. La temozolomida causó células sincitiales/formación inmadura de esperma en 0,25 y 0,63 veces de la dosis máxima humana recomendada (50 y 125 mg/m²) en ratas y perros, respectivamente y atrofia testicular en perros en 0,63 veces la dosis máxima humana recomendada (125 mg/m²).

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo categoría D

Temozolomida puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Cinco días consecutivos de la administración oral de temozolomida de 0,38 y 0,75 veces la dosis humana más elevada recomendada (75 y 150 mg/m²) en ratas y conejos, respectivamente durante el período de organogénesis causó numerosas malformaciones de los tejidos blandos internos y externos y esqueleto en ambas especies. Las dosis equivalentes a 0,75 veces la dosis humana más elevada recomendada (150 mg/m²) produjo embrioletalidad en ratas y conejos según se indicó por las resorpciones aumentadas. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga se usa durante el embarazo, o si la


SALVADOR J. GARCIA
FARMACIA


DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

6609



paciente queda embarazada mientras toma esta droga, se debe informar al paciente del peligro potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Temozolomida.

Madres lactantes

Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Dado que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en los infantes lactantes y la tumorigenicidad exhibida para la temozolomida en los estudios de animales, se debe decidir si se discontinúa con la lactancia o se discontinúa con la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en los pacientes pediátricos. Las cápsulas de Temozolomida se han estudiado en 2 estudios de rótulo abierto en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) en una dosis de 160-200 mg/m² diarios por 5 días cada 28 días. En un ensayo, se enrolaron 29 pacientes con glioma recurrente del tronco encefálico y 34 pacientes con astrocitoma recurrente de grado alto. Todos los pacientes tuvieron recurrencia luego de la cirugía y terapia de radiación, mientras que el 31% también tuvo progresión de la enfermedad después de la quimioterapia. En un segundo estudio dirigido por el Grupo de Oncología Pediátrica (*Children's Oncology Group, COG*), se enrolaron 122 pacientes, incluso pacientes con meduloblastoma/PNET (tumores neuroectodérmicos primitivos) (29), astrocitoma de grado alto (23), astrocitoma de grado bajo (22), glioma del tronco del encéfalo (16), ependimoma (14), otros tumores del SNC (9) y tumores no del SNC (9). El perfil de toxicidad de Temozolomida en pacientes pediátricos es similar al de los adultos. No se ha demostrado la efectividad de temozolomida en niños. (Ver cuadro 7)

DASHAR O. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Cuadro 7.

Reacciones Adversas Informadas en el Estudio de Grupo Cooperativo Pediátrico ($\geq 10\%$)		
Reacciones Adversas Sistema Corporal/Clase de órgano	Cantidad (%) de Pacientes tratados con temozolomida	
	Todos los Episodios	Gr 3/4
Sujetos que Informaron una Reacción Adversa	107 (88)	69 (57)
-Cuerpo como un todo		
Sistema Nervioso Central y Periférico	22 (18)	13 (11)
Córtex del SNC cerebral central		
Sistema Gastrointestinal	56 (46)	5 (4)
Náuseas	62 (51)	4 (3)
Vómitos		
Plaquetas, Hemorragias y Coagulación	71 (58)	31 (25)
Trombocitopenia		
Trastornos de las células de glóbulos rojos	62 (51)	7 (6)
Disminución de hemoglobina		
Trastornos de RES y células de glóbulos blancos	71 (58)	21 (17)
Disminución de CGB	73 (60)	48 (39)
Linfopenia	62 (51)	24 (20)
Neutropenia		

a. Los diferentes tumores incluyeron los siguientes: meduloblastoma-PNET, glioblastoma, astrociona bajo grado, tumor del tallo cerebral, ependimona, glioma mixto, oligodendroglioma, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, pineoblastoma, sarcoma de la parte alveolar blanda, neurofibrosarcoma, glioma óptico, y osteosarcoma.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de temozolomida no incluyeron números suficientes de individuos con 65 años de edad y más grandes para poder determinar si responden de manera diferente a los individuos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. En general, se debe tener precaución con la selección de la dosis en pacientes de edad avanzada, reflejando la mayor frecuencia de la función hepática, renal o cardíaca disminuida, y de enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

En la población de estudio del astrocitoma anaplásico, los pacientes de 70 años de edad o mayores tuvieron una incidencia más alta de neutropenia de

DAGMAR E. J. GREYER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



Grado 4 y trombocitopenia de Grado 4 (2/8; 25%, $p=0,31$ y 2/10; 20%, $p=0,09$, respectivamente) en el primer ciclo de tratamiento que los pacientes menores de 70 años.

En los pacientes recién diagnosticados con glioblastoma multiforme, el perfil de reacciones adversas fue similar tanto en pacientes más jóvenes (< 65 años) como en más grandes (\geq 65 años).

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución cuando Temozolomida se administra a pacientes con insuficiencia renal severa. [Vea FARMACOLOGÍA CLÍNICA].

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución cuando Temozolomida se administra a pacientes con insuficiencia hepática severa. [Vea FARMACOLOGÍA CLÍNICA].

REACCIONES ADVERSAS

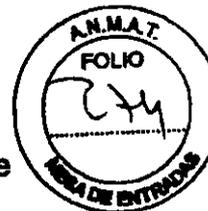
Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan ampliamente bajo diversas condiciones, los índices de reacción adversa observados en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otra droga, y puede no reflejar los índices observados en la práctica.

Glioblastoma multiforme recién diagnosticado

Durante la fase concomitante (Temozolomida + radioterapia) las reacciones adversas incluso trombocitopenia, náuseas, vómitos, anorexia, y constipación, fueron más frecuentes en el grupo Temozolomida + radioterapia. La incidencia de las otras reacciones adversas fue comparable en los dos grupos. Las reacciones adversas más comunes a través de la experiencia acumulativa de Temozolomida fueron alopecia, náuseas, vómitos, anorexia, dolor de cabeza, y constipación (vea Cuadro 8). Cuarenta y nueve (49%) de los pacientes tratados con Temozolomida informaron una o más reacciones severas o con riesgo de vida, más común fatiga (13%), convulsiones (6%), dolor de cabeza (5%), y trombocitopenia (5%). En general, el patrón de reacciones durante la fase de

DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



mantenimiento fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Temozolomida.

Cuadro 8: Número (%) de pacientes con reacciones adversas: todas y severas/con riesgo de vida (incidencia del 5% o mayor)

	Fase concomitante Radioterapia sola (n=285)		Fase concomitante Radioterapia +Temozolomida (n=288)*		Fase de mantenimiento Temozolomida (n=224)	
	Todas	Grado \geq 3	Todas	Grado \geq 3	Todas	Grado \geq 3
Individuos que informaron cualquier reacción adversa	258 (91)	74 (26)	266 (92)	80 (28)	206 (92)	82 (37)
Cuerpo en conjunto – Trastornos generales						
Anorexia	25 (9)	1 (< 1)	56 (19)	2 (1)	61 (27)	3 (1)
Mareo	10 (4)	0	12 (4)	2 (1)	12 (5)	0
Fatiga	139 (49)	15 (5)	156 (54)	19 (7)	137 (61)	20 (9)
Dolor de cabeza	49 (17)	11 (4)	56 (19)	5 (2)	51 (23)	9 (4)
Debilidad	9 (3)	3 (1)	10 (3)	5 (2)	16 (7)	4 (2)
Alteraciones del sistema nervioso central y periférico						
Confusión	12 (4)	6 (2)	11 (4)	4 (1)	12 (5)	4 (2)
Convulsiones	20 (7)	9 (3)	17 (6)	10 (3)	25 (11)	7 (3)
Deterioro de la memoria	12 (4)	1 (< 1)	8 (3)	1 (< 1)	16 (7)	2 (1)
Trastornos oculares						
Visión borrosa	25 (9)	4 (1)	26 (9)	2 (1)	17 (8)	0
Trastornos del sistema inmunológico						
Reacción alérgica	7 (2)	1 (< 1)	13 (5)	0	6 (3)	0
Trastornos del sistema gastrointestinal						
Dolor abdominal	2 (1)	0	7 (2)	1 (< 1)	11 (5)	1 (< 1)
Constipación	18 (6)	0	53 (18)	3 (1)	49 (22)	0
Diarrea	9 (3)	0	18 (6)	0	23 (10)	2 (1)
Nauseas	45 (16)	1 (< 1)	105 (36)	2 (1)	110 (49)	3 (1)
Estomatitis	14 (5)	1 (< 1)	19 (7)	0	20 (9)	3 (1)
Vómitos	16 (6)	1 (< 1)	57 (20)	1 (< 1)	66 (29)	4 (2)

DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA



Cuadro 8: Número (%) de pacientes con reacciones adversas: todas y severas/con riesgo de vida (incidencia del 5% o mayor)

	Fase concomitante Radioterapia sola (n=285)		Fase concomitante Radioterapia +Temozolomida (n=288)*		Fase de mantenimiento Temozolomida (n=224)	
	Todas	Grado ≥ 3	Todas	Grado ≥ 3	Todas	Grado ≥ 3
Individuos que informaron cualquier reacción adversa	258 (91)	74 (26)	266 (92)	80 (28)	206 (92)	82 (37)
Lesión y envenenamiento						
Lesión por radiación NOS	11 (4)	1 (< 1)	20 (7)	0	5 (2)	0
Trastornos del sistema musculoesquelético						
Artralgia	2 (1)	0	7 (2)	1 (< 1)	14 (6)	0
Trastornos de coagulación, sangrado y plaquetarios						
Trombocitopenia	3 (1)	0	11 (4)	8 (3)	19 (8)	8 (4)
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	9 (3)	1 (< 1)	14 (5)	0	9 (4)	0
Trastornos del sistema respiratorio						
Tos	3 (1)	0	15 (5)	2 (1)	19 (8)	1 (< 1)
Disnea	9 (3)	4 (1)	11 (4)	5 (2)	12 (5)	1 (< 1)
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo						
Alopecia	179 (63)	0	199 (69)	0	124 (55)	0
Piel seca	6 (2)	0	7 (2)	0	11 (5)	1 (< 1)
Eritema	15 (5)	0	14 (5)	0	2 (1)	0
Prurito	4 (1)	0	11 (4)	0	11 (5)	0
Erupción cutánea	42 (15)	0	56 (19)	3 (1)	29 (13)	3 (1)
Otros sentidos especiales, trastornos						
Alteración del gusto	6 (2)	0	18 (6)	0	11 (5)	0
*Un paciente que fue aleatorizado al grupo de solo radioterapia recibió radioterapia + temozolomida. RT+TMZ = radioterapia más temozolomida; NOS = no especificado de otra manera						
Nota: las reacciones adversas de grado 5 (fatal) se incluyen en la columna de grado ≥ 3 .						

Director General

DAGMAR C.J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

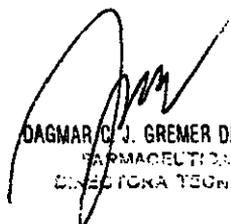
6609



Cuadro 9: Reacciones adversas en el ensayo de astrocitoma anaplásico en adultos (≥ 5%)

Cualquier reacción adversa	No. (%) de pacientes de TEMOZOLOMIDA (N=158)	
	Todas las reacciones	Grado 3/4
	153 (97)	79 (50)
Sistema nervioso central y periférico		
Convulsiones	36 (23)	8 (5)
Hemiparesis	29 (18)	10 (6)
Mareos	19 (12)	1 (1)
Coordinación anormal	17 (11)	2 (1)
Amnesia	16 (10)	6 (4)
Insomnio	16 (10)	0
Parestesia	15 (9)	1 (1)
Somnolencia	15 (9)	5 (3)
Paresia	13 (8)	4 (3)
Incontinencia urinaria	13 (8)	3 (2)
Ataxia	12 (8)	3 (2)
Disfasia	11 (7)	1 (1)
Convulsiones locales	9 (6)	0
Marcha anormal	9 (6)	1 (1)
Confusión	8 (5)	0
Endocrino		
Hipercorticismo adrenal	13 (8)	0
Sistema gastrointestinal		
Nauseas	84 (53)	16 (10)
Vómitos	66 (42)	10 (6)
Constipación	52 (33)	1 (1)
Diarrea	25 (16)	3 (2)
Dolor abdominal	14 (9)	2 (1)
Anorexia	14 (9)	1 (1)
Metabólico		
Incremento del peso	8 (5)	0
Sistema musculoesquelético		
Mialgia	8 (5)	


 DIRECTOR GENERAL
 ANMAT


 DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA

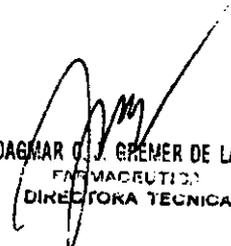
Cuadro 9: Reacciones adversas en el ensayo de astrocitoma anaplásico en adultos ($\geq 5\%$)

Cualquier reacción adversa	No. (%) de pacientes de TEMOZOLOMIDA (N=158)	
	Todas las reacciones	Grado 3/4
	153 (97)	79 (50)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	11 (7)	1 (1)
Depresión	10 (6)	0
Trastornos reproductivos		
Dolor de mamas, mujeres	4 (6)	
Trastornos del mecanismo de resistencia		
Infección viral	17 (11)	0
Sistema respiratorio		
Infección del tracto respiratorio superior	13 (8)	0
Faringitis	12 (8)	0
Sinusitis	10 (6)	0
Tos	8 (5)	0
Piel y apéndices		
Rash cutáneo	13 (8)	0
Prurito	12 (8)	2 (1)
Sistema urinario		
Infección del tracto urinario	12 (8)	0
Frecuencia de la micción incrementada	9 (6)	0
Visión		
Diplopía	8 (5)	0
Visión Anormal*	8 (5)	

*Visión borrosa; déficit visual; cambios en la visión; problemas visuales.



SECRETARÍA DE SALUD
SECRETARÍA DE ESTADOS



DAGMAR O. J. GREMER DE LAGO
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

6609



Cuadro10: Efectos hematológicos adversos (Grado 3 a 4) en el ensayo de astrocitoma anaplásico en adultos

	TEMOZOLOMIDA^a
Hemoglobina	7/158 (4%)
Linfopenia	83/152 (55%)
Neutrófilos	20/142 (14%)
Plaquetas	29/156 (19%)
Glóbulos blancos	18/158 (11%)

^aCambio de Grado 0 a 2 en los valores de referencia a Grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Experiencia postcomercialización

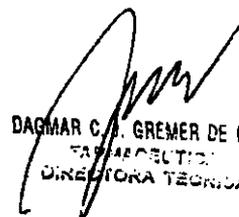
Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post aprobación de Temozolomida. Debido a que estas reacciones son informadas en forma voluntaria de una población de un tamaño indeterminado, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición de la droga.

Se han informado reacciones alérgicas, incluso anafilaxia. Se ha informado eritema multiforme el cual se resolvió después de la discontinuación de Temozolomida y, en algunos casos, se repitió en la reexposición. Se informaron casos de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Infecciones oportunistas incluso neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) también se informaron. Se ha informado pancitopenia prolongada, la cual puede resultar en anemia aplásica, y en algunos casos tuvo como consecuencia un resultado fatal.

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.


Sr. [Illegible]
[Illegible]


DAGMAR C. GREMER DE LAGO
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

6609



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) 4962-8886/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/
4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-8648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

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

TEZOMID 20 – 100 – 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°

Dirección Técnica: Dagmar C. J. Gremer de Lago. Farmacéutica.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71

C 1208 ABE - Capital Federal

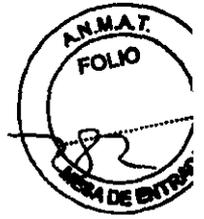
TE: 4981-5444/5544

www.finadiet.com.ar


Sra. M.D.C. Gremer de Lago
DIRECCIÓN TÉCNICA


DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

6609



Elaborado en: E. de las Carreras n° 2469 esquina Uruguay n° 3688.
(B1643EKZ) Beccar - Provincia de Buenos Aires.

Fecha última revisión: ... / ... / ...

Handwritten signature of a representative, likely a pharmacist or technician, with some faint, illegible text below it.

Handwritten signature of Dagmar C. Gremer de Lago.

DAGMAR C. GREMER DE LAGO
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA