



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

DISPOSICIÓN Nº **2873**

BUENOS AIRES, **25 ABR 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021348-08-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

U1



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

DISPOSICIÓN Nº **2873**

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 el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;



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

**DISPOSICIÓN Nº 2873**

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 TEMOZOLOMIDA GP PHARM 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 GP PHARM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



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

DISPOSICIÓN N° **2 8 7 3**

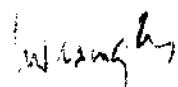
inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de 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. Inscríbese 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 N°:1-0047-0000-021348-08-8

DISPOSICIÓN N°: **2 8 7 3**

  
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 I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2 8 7 3**

Nombre comercial: TEMOZOLOMIDA GP PHARM

Nombre/s genérico/s: TEMOZOLOMIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA N° 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS  
AIRES.

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

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA GP PHARM.

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s: GLIOBLASTOMA MULTIFORME DE RECIENTE  
DIAGNOSTICO, DE MANERA CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA Y DESPUES  
COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE. ASTROCITOMA ANAPLASICO, QUE PRESENTE



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

**2873**

RECURRENCIA O PROGRESIÓN DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON UN RÉGIMEN QUE CONTIENE NITROSUREA Y PROCARBAZINA.

Concentración/es: 20.00 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 20.00 MG.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 3.10 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.10 MG, ACIDO TARTARICO 1.50 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 7.65 MG, MANITOL SD 200 147.65 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO I AMBAR CON TAPA PILFER PROOF

Presentación: envases con 5, 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: envases con 5, 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA GP PHARM .

Clasificación ATC: L01AX03.



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

**2873**

Indicación/es autorizada/s: GLIOBLASTOMA MULTIFORME DE RECIENTE DIAGNOSTICO, DE MANERA CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA Y DESPUES COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE. ASTROCITOMA ANAPLASICO, QUE PRESENTE RECURRENCIA O PROGRESIÓN DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON UN RÉGIMEN QUE CONTIENE NITROSUREA Y PROCARBAZINA.

Concentración/es: 100.00 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 100.00 MG.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 2.00 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.57 MG, ACIDO TARTARICO 1.00 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 5.00 MG, MANITOL SD 200 71.43 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO I AMBAR CON TAPA PILFER PROOF

Presentación: envases con 5, 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: envases con 5, 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



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

**2873**

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA GP PHARM .

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s: GLIOBLASTOMA MULTIFORME DE RECIENTE DIAGNOSTICO, DE MANERA CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA Y DESPUES COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE. ASTROCITOMA ANAPLASICO, QUE PRESENTE RECURRENCIA O PROGRESIÓN DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON UN RÉGIMEN QUE CONTIENE NITROSUREA Y PROCARBAZINA.

Concentración/es: 250.00 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 250.00 MG.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 5.00 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.43 MG, ACIDO TARTARICO 2.5 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 12.50 MG, MANITOL SD 200 178.57 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO I AMBAR CON TAPA PILFER PROOF

Presentación: envases con 5, 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: envases con 5, 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses



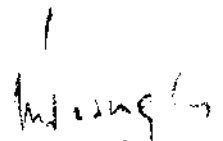


Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **2 8 7 3**

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

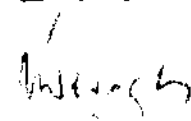


Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° **2873**

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-021348-08-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **2873**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por GP PHARM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TEMOZOLOMIDA GP PHARM

Nombre/s genérico/s: TEMOZOLOMIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA N° 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA GP PHARM.

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s: GLIOBLASTOMA MULTIFORME DE RECIENTE



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

DIAGNOSTICO, DE MANERA CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA Y DESPUES COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE. ASTROCITOMA ANAPLASICO, QUE PRESENTE RECURRENCIA O PROGRESIÓN DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON UN RÉGIMEN QUE CONTIENE NITROSUREA Y PROCARBAZINA.

Concentración/es: 20.00 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 20.00 MG.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 3.10 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.10 MG, ACIDO TARTARICO 1.50 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 7.65 MG, MANITOL SD 200 147.65 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO I AMBAR CON TAPA PILFER PROOF

Presentación: envases con 5, 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: envases con 5, 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS.



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

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA GP PHARM .

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s: GLIOBLASTOMA MULTIFORME DE RECIENTE DIAGNOSTICO, DE MANERA CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA Y DESPUES COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE. ASTROCITOMA ANAPLASICO, QUE PRESENTE RECURRENCIA O PROGRESIÓN DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON UN RÉGIMEN QUE CONTIENE NITROSUREA Y PROCARBAZINA.

Concentración/es: 100.00 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 100.00 MG.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 2.00 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.57 MG, ACIDO TARTARICO 1.00 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 5.00 MG, MANITOL SD 200 71.43 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO I AMBAR CON TAPA PILFER PROOF

Presentación: envases con 5, 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: envases con 5, 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE hasta: 30 °C.





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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: TEMOZOLOMIDA GP PHARM .

Clasificación ATC: L01AX03.

Indicación/es autorizada/s: GLIOBLASTOMA MULTIFORME DE RECIENTE DIAGNOSTICO, DE MANERA CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA Y DESPUES COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE. ASTROCITOMA ANAPLASICO, QUE PRESENTE RECURRENCIA O PROGRESIÓN DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON UN RÉGIMEN QUE CONTIENE NITROSUREA Y PROCARBAZINA.

Concentración/es: 250.00 MG de TEMOZOLOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TEMOZOLOMIDA 250.00 MG.

Excipientes: ACIDO ESTEARICO 5.00 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.43 MG, ACIDO TARTARICO 2.5 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 12.50 MG, MANITOL SD 200 178.57 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO I AMBAR CON TAPA PILFER PROOF

Presentación: envases con 5, 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: envases con 5, 20, 250, 500 Y 1000 CAPSULAS



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

SIENDO LAS TRES ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

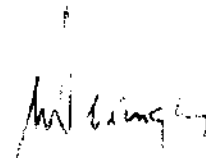
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

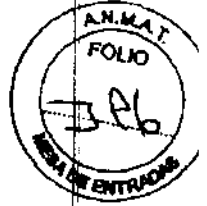
Se extiende a GP PHARM S.A. el Certificado N° **56256**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **25 ABR 2011** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **2873**

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

873

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**TEMOZOLOMIDA GP PHARM**  
**TEMOZOLOMIDA 20, 100 y 250 mg**  
**Cápsulas**



Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**Composición:**

**Cada cápsula de 20 mg contiene:**


TEMOZOLOMIDA	20,0 mg
MANITOL SD 200	147.65 mg
ALMIDON GLICOLATO de SODIO	7.65 mg
DIOXIDO de SILICIO COLOIDAL	0.10 mg
ACIDO TARTARICO	1.50 mg
ACIDO ESTEARICO	3.10 mg


**Cada cápsula de 100 mg contiene:**

TEMOZOLOMIDA	100,0 mg
MANITOL SD 200	71.43 mg
ALMIDON GLICOLATO de SODIO	5,0 mg
DIOXIDO de SILICIO COLOIDAL	0.57 mg
ACIDO TARTARICO	1,0 mg
ACIDO ESTEARICO	2,0 mg

**Cada cápsula de 250 mg contiene:**

TEMOZOLOMIDA	250,0 mg
MANITOL SD 200	178.57 mg
ALMIDON GLICOLATO de SODIO	12.5 mg
DIOXIDO de SILICIO COLOIDAL	1.43 mg
ACIDO TARTARICO	2.5 mg
ACIDO ESTEARICO	5,0 mg

  
G. P. PHARM S.A.  
ESTEBAN FUENTES  
DIRECTOR TECNICO  
DNI 16.038.799  
MN 14.108

  
G. P. PHARM S.A.  
MARIA DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL  
DNI 92.164.729





**Clasificación ATC: L01A X03**

**ACCION TERAPEUTICA**

**Antineoplasico**

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Las cápsulas de Temozolomida GP Pharm están indicadas en el tratamiento de pacientes con:

- Glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico, de manera concomitante con radioterapia y después como tratamiento adyuvante.
- Astrocitoma anaplásico, que presente recurrencia o progresión después del tratamiento con un régimen que contiene nitrosurea y procarbazona.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE TEMOZOLOMIDA GP PHARM**


*Farmacodinamia*


Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Otros agentes alquilantes.

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

*Farmacocinética*

TMZ se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O<sup>6</sup> y N<sup>7</sup> de la guanina. En relación al AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4 % y 23 %, respectivamente. *In vivo*, el t<sub>1/2</sub> de MTIC fue similar a la de TMZ, 1,8 h.

  
G. P. PHARM S.A.  
ESTEBAN FUENTES  
DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 16.038.799  
MN 14.108

  
G. P. PHARM S.A.  
MARIA DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL  
DNI 92.164.729



### *Absorción*

Tras la administración oral a pacientes adultos, TMZ se adsorbió rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas tan solo 20 minutos después de la administración (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). Tras la administración oral de TMZ marcado con  $^{14}\text{C}$ , la excreción fecal promedio de  $^{14}\text{C}$  durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

### *Distribución*

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

Los estudios de Tomografía por emisión de positrones (TEP) en seres humanos y los datos preclínicos sugieren que TMZ cruza la barrera hematoencefálica rápidamente y está presente en el LCR. La penetración del LCR se confirmó en un paciente, la exposición del LCR basada en el AUC de TMZ fue aproximadamente de un 30 % de éste en el plasma, lo que es coherente con los datos en animales.

### *Eliminación*

La vida media en el plasma ( $t_{1/2}$ ) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del  $^{14}\text{C}$  es la renal. Tras la administración oral, aproximadamente el 5 % al 10 % de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares sin identificar.

Las concentraciones en plasma aumentan de manera relacionada con la dosis. El aclaramiento del plasma, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis.

### *Poblaciones especiales*

El análisis de la farmacocinética basada en la población de TMZ reveló que el aclaramiento de TMZ en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético diferente, los perfiles farmacocinéticos del plasma en pacientes con disfunción hepática leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal.

Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos, no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1000 mg/m<sup>2</sup> por ciclo en niños y en adultos.

  
G. P. PHARM S.A.  
ESTEBAN FUENTES  
DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 16.038.799  
MN 14.108

  
G. P. PHARM S.A.  
MARIA DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL  
DNI 92.164.729



## ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS 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.

TMZ es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. TMZ 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 TMZ, con la aparición de los primeros tumores dentro de los 3 meses del inicio del tratamiento. Este periodo de latencia es muy corto incluso para un agente alquilante.

Los resultados de los test de Ames/salmonella y de aberración cromosómica en Linfocitos de Sangre Periférica Humana (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagenicidad.

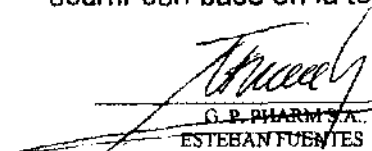
## CONTRAINDICACIONES

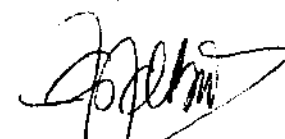
TEMOZOLOMIDA GP PHARM está contraindicado en pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad a sus componentes o a la dacarbacina (DTIC). TEMOZOLOMIDA GP PHARM está contraindicado para su uso durante el embarazo (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia). TEMOZOLOMIDA GP PHARM está contraindicado en pacientes con mielosupresión severa.

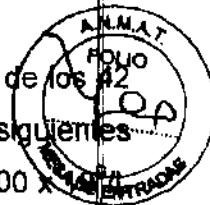
## DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico. Fase concomitante con radioterapia: TEMOZOLOMIDA GP PHARM se administra a 75 mg/m<sup>2</sup> vía oral diario por 42 días concomitante con radioterapia (60G y administrada en 30 fracciones) seguida de tratamiento adyuvante con TEMOZOLOMIDA GP PHARM por 6 ciclos.

No se recomienda disminuir la dosis, sin embargo, la interrupción de la dosis puede ocurrir con base en la tolerancia del paciente.

  
 G. P. PHARM S.A.  
 ESTEBAN FUENTES  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 DNI 16.038.799  
 MN 14.108

  
 G. P. PHARM S.A.  
 MARIA DEL CARMEN MARIANI  
 APODERADA LEGAL  
 DNI 92.164.729




La dosis de TEMOZOLOMIDA GP PHARM puede ser continuada a lo largo de los 42 días del periodo concomitante hasta los 49 días, si se reúnen las siguientes condiciones: cuenta absoluta de neutrófilos  $1,5 \times 10^9/l$ , cuenta plaquetaria  $100 \times 10^9/l$ . Criterios de toxicidad habituales (CTC) sin toxicidad hematológica a grado 1 (excepto para alopecia, náusea y vómito). Durante el tratamiento se debe realizar biometría hemática completa de manera semanal. TEMOZOLOMIDA GP PHARM debiera ser interrumpido o discontinuado durante la fase concomitante de acuerdo con los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica que se muestran en la tabla 1.


**TABLA 1**

**INTERRUPCION O DISCONTINUACION DEL TRATAMIENTO CON TEMOZOLOMIDA GP PHARM DURANTE LA APLICACION CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA.**

TOXICIDAD	INTERRUPCION	DISCONTINUACION
Cuenta Absoluta de neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Cuenta Absoluta de plaquetas.	$\geq 10$ y $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicidad no hematológica ( excepto para alopecia, náusea y vomito)	CTC grado 2	CTC grado 3 o 4

**Nota a:** La dosis de TEMOZOLOMIDA GP PHARM puede ser continuada a lo largo de los 42 días del periodo concomitante hasta los 49 días si se reúnen las siguientes condiciones: cuenta absoluta de neutrófilos  $1,5 \times 10^9/l$ , cuenta plaquetaria  $100 \times 10^9/l$ . Criterios de toxicidad habituales (CTC) sin toxicidad hematológica a grado 1 (excepto para alopecia, náusea y vómito).

  
 G. P. PHARM S.A.  
 ESTEBAN FUENTES  
 DIRECTOR TECNICO  
 DNI 16.038.799  
 MN 14.108

  
 G. P. PHARM S.A.  
 MARIA DEL CARMEN MARIANI  
 APODERADA LEGAL  
 DNI 92.164.729



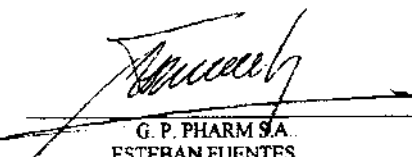
TEMOZOLOMIDA GP PHARM como tratamiento adyuvante: Cuatro semanas después de completar el tratamiento de TEMOZOLOMIDA GP PHARM de manera concomitante con radioterapia, TEMOZOLOMIDA GP PHARM es administrado de manera adicional durante 6 ciclos como tratamiento adyuvante.

La dosis en el ciclo 1 como tratamiento adyuvante es de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día por 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al inicio del ciclo 2 la dosis se incrementa a 200 mg/m<sup>2</sup> si el CTC de toxicidad no hematológica para el ciclo 1 es grado 2 (excepto para alopecia, náusea y vómito). Cuenta absoluta de neutrófilos  $1.5 \times 10^9/l$ , cuenta plaquetaria  $100 \times 10^9/l$ . Si no se incrementó la dosis en el ciclo 2, la dosis no debe incrementarse en los siguientes ciclos. La dosis permanece en 200 mg/m<sup>2</sup> por día durante los primeros 5 días de cada ciclo subsiguiente excepto si ocurre toxicidad. TEMOZOLOMIDA GP PHARM debiera ser interrumpido o discontinuado durante el tratamiento como adyuvante de acuerdo con los criterios que se muestran en las tablas 2 y 3. Durante el tratamiento con TEMOZOLOMIDA GP PHARM se debe realizar biometría hemática completa en el día 22 de cada ciclo (21 días después de la primera dosis de TEMOZOLOMIDA GP PHARM). Durante el tratamiento se debe realizar biometría hemática completa de manera semanal.

## TABLA 2

### NIVELES DE DOSIS DE TEMOZOLOMIDA GP PHARM PARA TRATAMIENTO ADYUVANTE

NIVEL DE DOSIS	DOSIS MG/M <sup>2</sup> /DIA	OBSERVACIÓN
-1	100	Reduccion por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el ciclo 1
1	200	Dosis durante los ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

  
 G. P. PHARM S.A.  
 ESTEBAN FUENTES  
 DIRECTOR TECNICO  
 DNI 16.038.799  
 MN 14.108

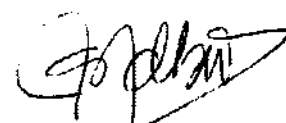
  
 G. P. PHARM S.A.  
 MARIA DEL CARMEN MARIANI  
 APODERADA LEGAL  
 DNI 92.164.729



TABLA 3

REDUCCION O DISCONTINUACION DURANTE DE TEMOZOLOMIDA GP PHARM  
DURANTE EL TRATAMIENTO ADYUVANTE

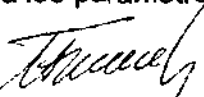
TOXICIDAD	INTERRUPCION	DISCONTINUACION
Cuenta Absoluta de neutrofilos.	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vease pie de tabla nota b
Cuenta Absoluta de plaquetas	$< 50 \times 10^9/l$	Vease pie de tabla nota b
Toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náusea y vomito)	CTC grado 3	CTC grado 4


Nota b: TEMOZOLOMIDA GP PHARM es discontinuado si se requiere la dosis de reducción a  $< 100 \text{ mg/m}^2$  o si el mismo grado de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náusea y vómito) recurre después de la reducción de la dosis.

### REACCIONES ADVERSAS

- *Experiencia de ensayos clínicos*

En pacientes tratados con TMZ, ya sea en combinación con RT o como monoterapia tras RT para glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, o como monoterapia en pacientes con glioma recurrente o progresivo, las reacciones adversas muy frecuentes notificadas son similares: náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea y fatiga. Se notificaron de manera muy frecuente convulsiones en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico que recibieron monoterapia, y se notificó sarpullido muy frecuentemente en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico que recibieron TMZ en combinación con RT y también en monoterapia, y se notificó frecuentemente en glioma recurrente. La mayoría de las alteraciones de parámetros hematológicos se notificaron, según lo esperado, como frecuentes o muy frecuentes en ambas indicaciones (Tablas 4 y 5); después de cada tabla se recogen las frecuencias relativas a los parámetros de laboratorio de grados 3 y 4.

  
G. P. PHARM S.A.  
ESTEBAN FUENTES  
DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 16.038.799  
MN 14.108

  
G. P. PHARM S.A.  
MARIA DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL  
DNI 92.164.729

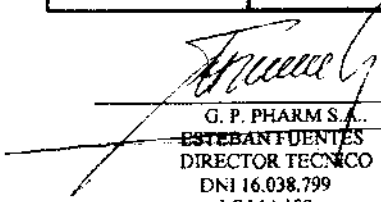


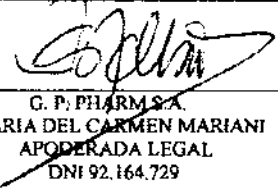
En las *tablas*, los efectos adversos se clasifican según la Clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

*Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico*

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

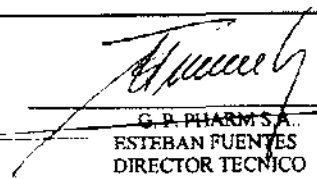
Tabla 4. Acontecimientos derivados del tratamiento durante las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia en pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico		
Clasificación por órganos y sistemas	TMZ + radioterapia concomitante n=288*	TMZ en monoterapia n=224
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Frecuentes:	Infección, herpes simple, infección de una herida, faringitis, candidiasis oral	Infección, candidiasis oral
Poco frecuentes:		Herpes simple, herpes zoster, síntomas pseudogripales
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia	Neutropenia febril, trombocitopenia, anemia, leucopenia
Poco frecuentes:	Neutropenia febril, anemia	Linfopenia, petequia
<b>Trastornos endocrinos</b>		
Poco frecuentes:	Cushingoide	Cushingoide
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Muy frecuentes:	Anorexia	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglicemia, pérdida de peso	Pérdida de peso
Poco frecuentes:	Hipopotasemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	Hiperglicemia, aumento de peso
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Frecuentes:	Ansiedad, labilidad emocional, Insomnio	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio
Poco frecuentes:	Agitación, apatía, alteración del comportamiento, depresión, alucinaciones	Alucinaciones, amnesia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Muy frecuentes:	Cefalea	Convulsiones, cefalea
Frecuentes:	Convulsiones, pérdida de conocimiento, somnolencia, afasia, alteración del equilibrio, mareo, confusión, pérdida de memoria, disminución de la concentración, neuropatía, parestesia, trastorno en el habla, temblor	Hemiparesia, afasia, alteración del equilibrio, somnolencia, confusión, mareo, pérdida de memoria, disminución de la concentración, disfasia, trastorno neurológico (NOS) neuropatía, neuropatía periférica, parestesia, trastorno en el habla, temblor

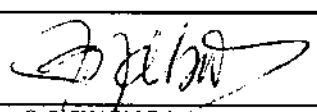
  
 G. P. PHARM S.A.  
 ESTEBAN FUENTES  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 DNI 16.038.799  
 MN 14.108

  
 G. P. PHARM S.A.  
 MARÍA DEL CARMEN MARIANI  
 APODERADA LEGAL  
 DNI 92.164.729



Poco frecuentes:	Status epilepticus, trastorno extrapiramidal, hemiparesia, ataxia, trastorno cognitivo, disfasia, trastorno de la marcha, hiperestesia, hipoestesia, trastorno neurológico (NOS), neuropatía periférica	Hemiplejía, ataxia, alteración en la coordinación, trastorno de la marcha, hiperestesia, trastorno sensorial
<b>Trastornos oculares</b>		
Frecuentes:	Visión borrosa	Defecto en el campo visual, visión borrosa, diplopía
Poco frecuentes:	Hemianopsia, disminución de la agudeza visual, trastorno en la visión, defecto en el campo visual, dolor ocular	Disminución de la agudeza visual, dolor ocular, sequedad ocular
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		
Frecuentes:	Trastorno en la audición	Trastorno en la audición, tinnitus
Poco frecuentes:	Otitis media, tinnitus, hiperacusia, otalgia	Sordera, vértigo, otalgia
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Poco frecuentes:	Palpitaciones	
<b>Trastornos vasculares</b>		
Frecuentes:	Hemorragia, edema, edema de piernas	Hemorragia, trombosis venosa profunda, edema de piernas
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, hipertensión	Embolismo pulmonar, edema, edema periférico
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Frecuentes:	Disnea, tos	Disnea, tos
Poco frecuentes:	Neumonía, infección respiratoria superior, congestión nasal	Neumonía, sinusitis, infección respiratoria superior, bronquitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Muy frecuentes:	Estreñimiento, náuseas, vómitos	Estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, disfagia	Estomatitis, diarrea, dispepsia, disfagia, sequedad de boca
Poco frecuentes:		Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal (NOS), gastroenteritis, hemorroides
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Muy frecuentes:	Sarpullido, alopecia	Sarpullido, alopecia
Frecuentes:	Dermatitis, sequedad cutánea, eritema, prurito	Sequedad cutánea, prurito
Poco frecuentes:	Exfoliación cutánea, reacción de fotosensibilidad, alteración en la pigmentación	Eritema, alteración en la pigmentación, aumento de la sudoración
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Frecuentes:	Debilidad muscular, artralgia	Debilidad muscular, artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia
Poco frecuentes:	Miopatía, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia	Miopatía, dolor de espalda
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Frecuentes:	Polaquiuria, incontinencia urinaria	Incontinencia urinaria
Poco frecuentes:		Disuria

  
 G. P. PHARM S.A.  
 ESTEBAN FUENTES  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 DNI 16.038.799  
 MN 14.108

  
 G. P. PHARM S.A.  
 MARIA DEL CARMEN MARIANI  
 APODERADA LEGAL  
 DNI 92.164.729



Trastornos del aparato reproductor y de la mama		
Poco frecuentes:	Impotencia	Hemorragia vaginal, menarquia, amenorrea, vaginitis, dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes:	Fatiga	Fatiga
Frecuentes:	Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, edema facial, dolor, alteración del gusto	Reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, dolor, alteración del gusto
Poco frecuentes:	Astenia, rubor, sofocos, empeoramiento de una enfermedad, escalofríos, cambio de color de la lengua, parosmia, sed	Astenia, edema facial, dolor, empeoramiento de una enfermedad, escalofríos, trastorno dental, alteración del gusto
Exploraciones complementarias		
Frecuentes:	Aumento de ALT	Aumento de ALT
Poco frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas, aumento de Gamma GT, aumento de AST	
*Un paciente que se aleatorizó al brazo de RT únicamente, recibió TMZ + RT.		

### Resultados de laboratorio

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

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente relacionadas con el tratamiento, fueron trastornos gastrointestinales, concretamente náuseas (43 %) y vómitos (36 %). Estas reacciones fueron normalmente de Grado 1 ó 2 (0 – 5 episodios de vómitos en 24 horas) y se autolimitaron o controlaron rápidamente con tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos intensos fue del 4 %.

La *Tabla 5* incluye reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos en glioma maligno recurrente o progresivo y después de la comercialización de Temozolomida.

G. P. PHARM S.A.  
ESTEBAN FUENTES  
DIRECTOR TECNICO  
DNI 16.038.799  
MN 14.108


G. P. PHARM S.A.  
MARIA DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL  
DNI 92.164.729

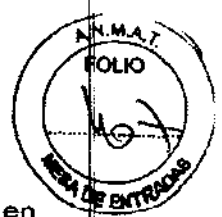
<i>Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo</i>	
Infecciones e infestaciones	
Raras:	Infecciones oportunistas, incluyendo PCP
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Neutropenia o linfopenia (grado 3-4), trombocitopenia (grado 3-4)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

#### *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.

  
 G. P. PHARM S.A.  
 ESTEBAN FUENTES  
 DIRECTOR TECNICO  
 DNI 16.038.799  
 MN 14.108

  
 G. P. PHARM S.A.  
 MARIA DEL CARMEN MARIANI  
 APODERADA LEGAL  
 DNI 92.164.729



## 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.

- *Experiencia postcomercialización:*

Los agentes antineoplásicos, y en particular los agentes alquilantes, se han asociado con un riesgo potencial de síndrome mielodisplásico (SMD) y con tumores malignos secundarios, incluyendo leucemia. Se han notificado casos muy raros de SMD y tumores malignos secundarios, incluyendo leucemia mieloide, en pacientes con tratamientos que incluían TMZ. Se ha notificado muy raramente pancitopenia prolongada, que podría ocasionar anemia aplásica. Se han notificado muy raramente casos de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Se han notificado muy raramente casos de neumonitis intersticial/neumonitis.

## INTERACCIONES


Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.


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

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, Temozolomida GP Pharm no debe administrarse junto a alimentos.

En base a un análisis de la farmacocinética de población observado en ensayos en fase II, la coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores  $H_2$  o fenobarbital no modificó la eliminación de la TMZ. Se asoció la coadministración de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de TMZ.

  
 G. P. PHARM S.A.  
 ESTEBAN FUENTES  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 DNI 16.038.799  
 MN 14.108

  
 G. P. PHARM S.A.  
 MARÍA DEL CARMEN MARIANI  
 APODERADA LEGAL  
 DNI 92.164.729



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 la farmacocinética de otros medicamentos (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).

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

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

- *Neumonía por Pneumocystis carinii*

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 carinii* (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  $\leq 1$ .

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 esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen.

- *Neoplasias malignas*

También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide (ver sección *Reacciones adversas*).

- *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.

  
 G. P. PHARM S.A.  
 ESTEBÁN FUENTES  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 DNI 16.038.799  
 MN 14.108

  
 G. P. PHARM S.A.  
 MARÍA DEL CARMEN MARIANI  
 APODERADA LEGAL  
 DNI 92.164.729



- *Parámetros de laboratorio*

Previa a la dosificación, se deben conocer los siguientes parámetros: conteo absoluto de neutrófilos, (CAN)  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  y plaquetas,  $\geq 100 \times 10^9/L$ .

Se debe practicar una hematología completa el día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas a partir de ese día, y semanalmente hasta que el CAN esté sobre  $1.5 \times 10^9/L$  y el conteo de plaquetas exceda  $100 \times 10^9/L$ .

Si el CAN cae a  $< 1.0 \times 10^9/L$  o el recuento de plaquetas cae a  $< 50 \times 10^9/L$  durante cualquier ciclo, en el próximo ciclo se debería reducir la dosis de TEMOZOLOMIDA GP PHARM. Los niveles de dosificación incluyen:  $100\text{mg}/\text{m}^2$ ,  $150\text{mg}/\text{m}^2$ ,  $200\text{mg}/\text{m}^2$ . La dosis más baja recomendada es de  $100\text{mg}/\text{m}^2$ .

- *Uso en pacientes con disfunción hepático o renal:*

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


- *Uso pediátrico*

No existe experiencia clínica con el uso de Temozolomida en niños menores de 3 años de edad. Hay experiencia limitada en niños mayores de 3 años de edad con diagnóstico de glioma. No existe experiencia clínica con el uso de Temozolomida en pacientes menores de 18 años de edad, con diagnóstico de melanoma.

- *Uso en 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.

  
 G. P. PHARM S.A.  
 ESTEBAN FUENTES  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 DNI 16.038.799  
 MN 14.108

  
 G. P. PHARM S.A.  
 MARIA DEL CARMEN MARIANI  
 APODERADA LEGAL  
 DNI 92.164.729



- *Pacientes varones*

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

- *Lactosa*

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

#### USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

- *Embarazo*

No existen estudios en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m<sup>2</sup> de TMZ se observó teratogenia y/o toxicidad fetal (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*).

Temozolomida GP Pharm cápsulas duras no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Se aconsejará a las mujeres en edad fértil de utilizar anticoncepción eficaz para evitar el embarazo mientras se encuentren en tratamiento con TMZ.

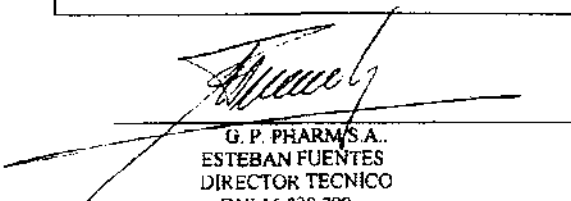
- *Lactancia*

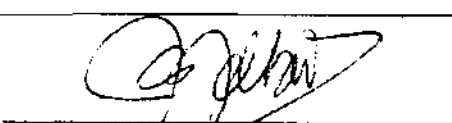
Se desconoce si TMZ se elimina en la leche humana; por tanto, se debe suspender el periodo de lactancia durante el tratamiento con TMZ.

#### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede alterarse en pacientes tratados con TMZ debido a la fatiga y somnolencia.

**No abrir las cápsulas. Si una cápsula se rompiera, evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si se produjera contacto, lavar el área afectada. Mantener las cápsulas fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. Su ingestión puede ser letal.**

  
G. P. PHARM S.A.  
ESTEBAN FUENTES  
DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 16.038.799  
MN 14.108

  
G. P. PHARM S.A.  
MARIA DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL  
DNI 92.164.729



## SOBREDOSIFICACIÓN

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1.000 y 1.250 mg/m<sup>2</sup> (dosis total por ciclo de 5 días). La toxicidad limitante de dosis fue hematológica y se notificó con todas las dosis, pero se espera que sea más grave a dosis más altas. Un paciente recibió una sobredosis de 10.000 mg (dosis total por ciclo de 5 días) y las reacciones adversas que se notificaron fueron pancitopenia, pirexia, fracaso multiorgánico y muerte. Se han notificado casos de pacientes que han tomado la dosis recomendada durante más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) notificándose reacciones adversas como supresión de médula ósea, con o sin infección, en algunos casos grave y prolongada, con resultado de muerte. En caso de sobredosis, es necesaria una evaluación hematológica. Se deben tomar medidas generales de soporte si fuera necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 658-7777

Hospital Fernández (011) 4801-7767/ 808-2655

**Presentación:** Envases con 5 y 20 cápsulas y 250, 500 y 1000 cápsulas para uso hospitalario exclusivamente.

**Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a 30 °C.  
Proteger de la humedad.**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N° .....**

**G. P. PHARM S.A.**

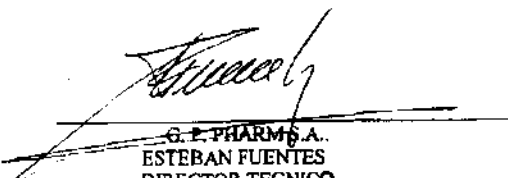
**Irala N° 1575 CABA**

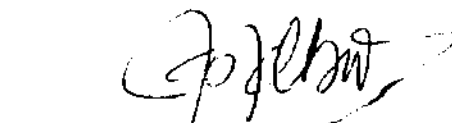
**Dirección Técnica: Esteban P. Fuentes, Farmacéutico**

**Elaborado en Laprida 43 B1870CNA, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires**

Fecha de última revisión:

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

  
 G. P. PHARM S.A.  
 ESTEBAN FUENTES  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 DNI 16.038.799  
 MN 14.108

  
 G. P. PHARM S.A.  
 MARIA DEL CARMEN MARIANI  
 APODERADA LEGAL  
 DNI 92.164.729

2873

PROYECTO DE ROTULO

Contenido: 5 cápsulas



**TEMOZOLOMIDA GP PHARM**  
**TEMOZOLOMIDA**  
**Cápsulas**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Composición

Cada cápsula de 20 mg contiene:

TEMOZOLOMIDA .....	20,00 mg
Manitol SD 200.....	147,65 mg
Almidón glicolato de sodio .....	7,65 mg
Dióxido de silicio coloidal .....	0,10 mg
Acido tartárico .....	1,50 mg
Acido esteárico .....	3,10 mg

Posología: ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a 30°C. Proteger de la humedad.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° .....

G.P. Pharm S.A.  
Irala 1575 (C1164ACI) - CABA

Director técnico: Farmacéutica Adriana Bava


Elaborado en: Laprida 43 - B1870CNA - Avellaneda - Prov. de Buenos Aires


Lote: .....

Vencimiento .....

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

NOTA: igual texto para las presentaciones por 20 cápsulas.

  
G.P. PHARM S.A.  
ADRIANA BAVA  
DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 5.459.496  
MN 7.917

  
G.P. PHARM S.A.  
MARIA DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL  
DNI 92.164.729



PROYECTO DE ROTULO

2873

Contenido: 5 cápsulas



**TEMOZOLOMIDA GP PHARM**  
**TEMOZOLOMIDA**  
**Cápsulas**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Composición

Cada cápsula de 100 mg contiene:

TEMOZOLOMIDA .....	100,00 mg
Manitol SD 200.....	71,43 mg
Almidón glicolato de sodio .....	5,00 mg
Dióxido de silicio coloidal .....	0,57 mg
Acido tartárico .....	1,00 mg
Acido esteárico .....	2,00 mg

Posología: ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a 30°C. Proteger de la humedad.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° .....

G.P. Pharm S.A.  
Irala 1575 (C1164ACI) – CABA

Director técnico: Farmacéutica Adriana Bava

Elaborado en: Laprida 43 – B1870CNA – Avellaneda – Prov. de Buenos Aires


Lote: .....

Vencimiento .....

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

NOTA: igual texto para las presentaciones por 20 cápsulas.

  
G.P. PHARM S.A.  
ADRIANA BAVA  
DIRECTOR TECNICO  
DNI 5.159.496  
MN 7.817

  
G.P. PHARM S.A.  
MARIA DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL  
DNI 92.164.729

2873

PROYECTO DE ROTULO

Contenido: 5 cápsulas



**TEMOZOLOMIDA GP PHARM  
TEMOZOLOMIDA  
Cápsulas**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Composición

Cada cápsula de 250 mg contiene:

TEMOZOLOMIDA .....	250,00 mg
Manitol SD 200.....	178,57 mg
Almidón glicolato de sodio .....	12,50 mg
Dióxido de silicio coloidal .....	1,43 mg
Acido tartárico .....	2,50 mg
Acido esteárico .....	5,00 mg

Posología: ver prospecto adjunto

**Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a 30°C. Proteger de la humedad.**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° .....

G.P. Pharm S.A.  
Irala 1575 (C1164ACD) - CABA

Director técnico: Farmacéutica Adriana Bava

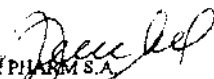
Elaborado en: Laprida 43 - B1870CNA - Avellaneda - Prov. de Buenos Aires

Lote: .....

Vencimiento .....

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

NOTA: igual texto para las presentaciones por 20 cápsulas.

  
 G.P. PHARM S.A.  
 ADRIANA BAVA  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 DNI 5.159.496  
 MN 7.817

  
 G.P. PHARM S.A.  
 MARIA DEL CARMEN MARIANI  
 APODERADA LEGAL  
 DNI 92.164.729

PROYECTO DE ROTULO

2873  
Contenido: 250 cápsulas



**TEMOZOLOMIDA GP PHARM**  
**TEMOZOLOMIDA**  
Cápsulas

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Composición

Cada cápsula de 20 mg contiene:

TEMOZOLOMIDA .....	20,00 mg
Manitol SD 200.....	147,65 mg
Almidón glicolato de sodio .....	7,65 mg
Dióxido de silicio coloidal .....	0,10 mg
Acido tartárico .....	1,50 mg
Acido esteárico .....	3,10 mg

Posología: ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a 30°C. Proteger de la humedad.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº .....

G.P. Pharm S.A.  
Irala 1575 (C1164ACI) - CABA

Director técnico: Farmacéutica Adriana Bava

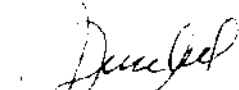
Elaborado en: Laprida 43 - B1870CNA - Avellaneda - Prov. de Buenos Aires


Lote: .....

Vencimiento .....

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

NOTA: igual texto para las presentaciones por 500 y 1000 cápsulas.

  
G.P. PHARM S.A.  
ADRIANA BAVA  
DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 5.159.496  
MN 7.817

  
G.P. PHARM S.A.  
MARIA DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL  
DNI 92.164.729

PROYECTO DE ROTULO

2873

Contenido: 250 cápsulas



**TEMOZOLOMIDA GP PHARM**  
**TEMOZOLOMIDA**  
Cápsulas

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Composición

Cada cápsula de 100 mg contiene:

TEMOZOLOMIDA .....	100,00 mg
Manitol SD 200.....	71,43 mg
Almidón glicolato de sodio .....	5,00 mg
Dióxido de silicio coloidal .....	0,57 mg
Acido tartárico .....	1,00 mg
Acido esteárico .....	2,00 mg

Posología: ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a 30°C. Proteger de la humedad.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° .....

G.P. Pharm S.A.  
Irala 1575 (C1164ACT) - CABA

Director técnico: Farmacéutica Adriana Bava

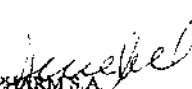
Elaborado en: Laprida 43 - B1870CNA - Avellaneda - Prov. de Buenos Aires


Lote: .....

Vencimiento .....

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

NOTA: igual texto para las presentaciones por 500 y 1000 cápsulas.

  
G.P. PHARM S.A.  
ADRIANA BAVA  
DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 5.159.496  
MN 7.817

  
G.P. PHARM S.A.  
MARIA DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL  
DNI 92.164.729

2873

PROYECTO DE ROTULO

Contenido: 250 cápsulas



TEMOZOLOMIDA GP PHARM  
TEMOZOLOMIDA  
Cápsulas

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Composición

Cada cápsula de 250 mg contiene:

TEMOZOLOMIDA .....	250,00 mg
Manitol SD 200.....	178,57 mg
Almidón glicolato de sodio .....	12,50 mg
Dióxido de silicio coloidal .....	1,43 mg
Acido tartárico .....	2,50 mg
Acido esteárico .....	5,00 mg

USO HOSPITALARIO

Posología: ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperaturas inferiores a 30°C. Proteger de la humedad.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° .....

G.P. Pharm S.A.  
Irala 1575 (C1164ACT) - CABA

Director técnico: Farmacéutica Adriana Bava

Elaborado en: Laprida 43 - B1870CNA - Avellaneda - Prov. de Buenos Aires


Lote: .....

Vencimiento .....

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

NOTA: igual texto para las presentaciones por 500 y 1000 cápsulas.

  
G.P. PHARM S.A.  
ADRIANA BAVA  
DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 5.159.496  
MN 7.817

  
G.P. PHARM S.A.  
MARIA DEL CARMEN MARIANI  
APODERADA LEGAL  
DNI 92.164.729