



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-79829030-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-79829030-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RUMALAR / TEMOZOLOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, TEMOZOLOMIDA 5 mg – 20 mg – 100 mg – 140 mg – 180 mg – 250 mg; aprobado por Certificado N° 56.240.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RUMALAR / TEMOZOLOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS,

TEMOZOLOMIDA 5 mg – 20 mg – 100 mg – 140 mg – 180 mg – 250 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo 5 mg: IF-2022-126512730-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 20 mg: IF-2022-126512687-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 100 mg: IF-2022-126512621-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 140 mg: IF-2022-126512483-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 180 mg: IF-2022-126512376-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 250 mg: IF-2022-126512292-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-126512906-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-126513064-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.240, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-79829030-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rl

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

RUMALAR®
TEMOZOLOMIDA 100 mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envases conteniendo 5 cápsulas.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **RUMALAR®** contiene Temozolomida 100 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Ácido tartárico, Ácido esteárico

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (15-30°C).

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56240

Lote N°

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires o alternativamente en E. de las Carreras 2469, Béccar o Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones 14, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo las tres últimas para uso hospitalario exclusivo.

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

RUMALAR®
TEMOZOLOMIDA 140 mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envases conteniendo 5 cápsulas.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **RUMALAR®** contiene Temozolomida 140 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Ácido tartárico, Ácido esteárico

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (15-30°C).

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56240

Lote N°

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires o alternativamente en E. de las Carreras 2469, Béccar o Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones 14, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo las tres últimas para uso hospitalario exclusivo.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-79829030- TUTEUR - Rotulos 140 mg - Certificado N56.240

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.23 19:44:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.23 19:44:44 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

RUMALAR®
TEMOZOLOMIDA 100 mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envases conteniendo 5 cápsulas.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **RUMALAR®** contiene Temozolomida 100 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Ácido tartárico, Ácido esteárico

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (15-30°C).

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56240

Lote N°

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires o alternativamente en E. de las Carreras 2469, Béccar o Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones 14, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo las tres últimas para uso hospitalario exclusivo.

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

RUMALAR®
TEMOZOLOMIDA 140 mg
Cápsulas



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-79829030- TUTEUR - Rotulos 100 mg - Certificado N56.240.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.23 19:45:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.23 19:45:09 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

RUMALAR®
TEMOZOLOMIDA 20 mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envases conteniendo 5 cápsulas.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **RUMALAR®** contiene Temozolomida 20 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Ácido tartárico, Ácido esteárico

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (15-30°C).

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56240

Lote N°

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires o alternativamente en E. de las Carreras 2469, Béccar o Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones 14, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo las tres últimas para uso hospitalario exclusivo.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-79829030- TUTEUR - Rotulos 20 mg - Certificado N56.240

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.23 19:45:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.23 19:45:26 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

RUMALAR®
TEMOZOLOMIDA 5 mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envases conteniendo 5 cápsulas.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **RUMALAR®** contiene Temozolomida 5 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Ácido tartárico, Ácido esteárico

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (15-30°C).

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56240

Lote N°

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires o alternativamente en E. de las Carreras 2469, Béccar o Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones 14, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo las tres últimas para uso hospitalario exclusivo.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-79829030- TUTEUR - Rotulos 5 mg - Certificado N56.240.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.23 19:45:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.23 19:45:37 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

RUMALAR®
TEMOZOLOMIDA 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg y 250 mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **RUMALAR®** 5 mg contiene: Temozolomida 5 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Ácido tartárico, Ácido esteárico.

Cada cápsula de **RUMALAR®** 20 mg contiene: Temozolomida 20 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Ácido tartárico, Ácido esteárico.

Cada cápsula de **RUMALAR®** 100 mg contiene: Temozolomida 100 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Ácido tartárico, Ácido esteárico.

Cada cápsula de **RUMALAR®** 140 mg contiene: Temozolomida 140 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Ácido tartárico, Ácido esteárico.

Cada cápsula de **RUMALAR®** 180 mg contiene: Temozolomida 180 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Ácido tartárico, Ácido esteárico.

Cada cápsula de **RUMALAR®** 250 mg contiene: Temozolomida 250 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Ácido tartárico, Ácido esteárico.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Agente alquilante.
Código ATC: L01AX03

INDICACIONES

RUMALAR® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico reciente de Glioblastoma Multiforme concomitantemente con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia.

RUMALAR® está indicado en el tratamiento de niños a partir de tres años, adolescentes y adultos con glioblastoma maligno, tal como Glioblastoma Multiforme o Astrocitoma Anaplásico, que presenten progresión o recurrencia luego del tratamiento convencional.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de Acción

Temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química en la circulación sistémica, transformándose en el compuesto activo monometil triazeno imidazol carboxamida (MTIC). Se cree que la citotoxicidad del MTIC se debe principalmente a la alquilación de la guanina en la posición O⁶, ocurriendo también una alquilación adicional en la posición N⁷. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente implican la reparación aberrante del del metilo añadido.

Eficacia clínica y seguridad

Glioblastoma Multiforme de diagnóstico reciente

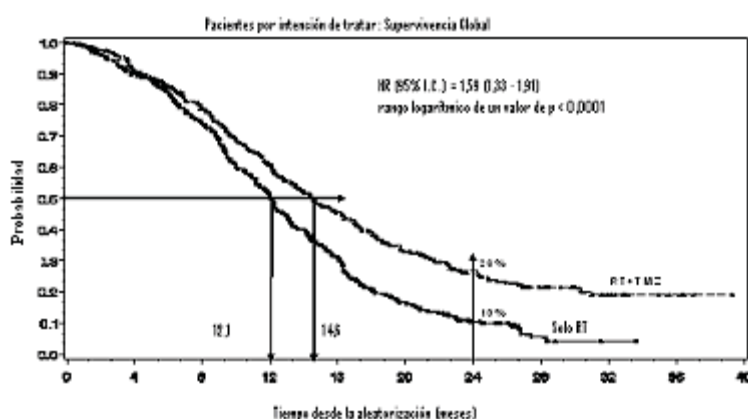
Se aleatorizaron un total de 573 pacientes para recibir o Temozolomida + RT (n=287) o RT sola (n=286). Los pacientes del grupo de Temozolomida + RT recibieron Temozolomida concomitante (75 mg/m²) una vez al día, empezando el primer día de RT hasta el último día de RT, durante 42 días (hasta un máximo de 49 días). Este tratamiento iba seguido de Temozolomida en monoterapia (150 - 200 mg/m²) en los días 1 - 5 de cada ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos, empezando 4 semanas después

de la finalización de la RT. Los pacientes del brazo control sólo recibieron RT. Se necesitó profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) durante la RT y la terapia combinada con Temozolomida.

En la fase de seguimiento se administró Temozolomida como terapia de rescate en 161 pacientes de los 282 (57%) del grupo de RT sola y en 62 pacientes de los 277 (22%) del grupo de Temozolomida + RT.

El hazard ratio para la sobrevida global fue de 1,59 (95% IC para HR=1,33-1,91) con un rango logarítmico de $p < 0,0001$ a favor del grupo de Temozolomida. La probabilidad estimada de sobrevivir 2 o más años (26% frente a 10%) es mayor para el grupo de RT + Temozolomida. La adición de Temozolomida concomitante a RT, seguida de Temozolomida en monoterapia en el tratamiento de pacientes con Glioblastoma Multiforme de nuevo diagnóstico, demostró una mejora en la sobrevida global (SG) estadísticamente significativa en comparación con la RT sola (**Figura 1**).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida global (población por intención de tratar)



Los resultados del ensayo no fueron coherentes en el subgrupo de pacientes con un estado funcional bajo (Performance Status OMS PS=2, n=70), en el que la sobrevida global y el tiempo hasta la progresión fueron similares en ambos grupos. No obstante, este grupo de pacientes no parece presentar riesgos inaceptables.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Los datos sobre eficacia clínica en pacientes con Glioblastoma Multiforme (índice de estado funcional de Karnofsky [KPS] ≥ 70), progresivo o recurrente, después de cirugía y RT se basaron en dos estudios clínicos con Temozolomida oral. Uno fue un estudio no comparativo sobre 138 pacientes (el 29% recibió quimioterapia previa), y el otro fue un estudio aleatorizado con grupo control activo de Temozolomida frente a procarbazona sobre un total de 225 pacientes (el 67% recibió tratamiento previo con quimioterapia basada en nitrosourea). En ambos estudios, la variable principal de valoración fue la sobrevida libre de progresión (SLP) definida por los estudios de RNM o empeoramiento neurológico. En el estudio no comparativo, la SLP a los 6 meses fue del 19%, la mediana de la SLP fue de 2,1 meses y la mediana de la sobrevida global de 5,4 meses. La tasa de respuesta objetiva (TRO) en base a las RNM fue del 8%.

En el estudio aleatorizado de grupo control activo, la SLP a los 6 meses fue significativamente mayor para Temozolomida que para procarbazona (21% frente a 8%, respectivamente, prueba de chi cuadrado $p=0,008$) con una mediana de la SLP de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (Test de rango logarítmico, $p=0,0063$). La mediana de la sobrevida fue de 7,34 y 5,66 meses para Temozolomida y procarbazona, respectivamente (rango logarítmico de $p=0,33$). A los 6 meses la fracción de pacientes que sobrevivieron fue significativamente superior en el grupo de Temozolomida (60%) en comparación con el grupo de procarbazona (44%) (Prueba de chi-cuadrado $p=0,019$). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa se observó un beneficio en aquellos con un KPS ≥ 80 .

Los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado neurológico favorecieron a Temozolomida sobre procarbazona, al igual que los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento

del estado funcional (decrece hasta KPS de <70 o decrece al menos 30 puntos). En estas variables de valoración la mediana del tiempo hasta progresión osciló entre los 0,7 y 2,1 meses más para Temozolomida que para procarbazona (Test de rango logarítmico, $p = <0,01$ a $0,03$).

Astrocitoma Anaplásico recurrente

En un estudio Fase II, multicéntrico y prospectivo, dirigido a evaluar la seguridad y la eficacia de Temozolomida oral en el tratamiento de pacientes con Astrocitoma Anaplásico en su primera recaída, la SLP a los 6 meses fue del 46%. La mediana de la SLP fue de 5,4 meses. La mediana de la sobrevida global fue de 14,6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación practicada por un revisor central, fue del 35 % (13 RC y 43 RP) en la población analizada por intención de tratar (ITT) $n=162$.

Se comunicó enfermedad estable en 43 pacientes. La sobrevida libre de episodios a los 6 meses en la población analizada por ITT fue del 44%, con una mediana de la sobrevida libre de episodios de 4,6 meses, cifra que fue similar a la hallada en la sobrevida libre de progresión de la enfermedad. En la población elegible desde el punto de vista de la histología, los resultados de eficacia fueron similares. El alcance de una respuesta objetiva radiológica o el mantenimiento del estado libre de progresión de la enfermedad se asoció firmemente al mantenimiento o la mejora de la calidad de vida.

Población pediátrica

Se ha estudiado Temozolomida por vía oral en pacientes pediátricos (3-18 años) con Glioma recurrente del tronco encefálico o Astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. La tolerancia a Temozolomida es similar a la tolerancia de los pacientes adultos.

FARMACOCINÉTICA

Temozolomida se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O⁶ y N⁷ de la guanina. En relación al AUC de Temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es aproximadamente 2,4% y 23%, respectivamente. *In vivo*, el $t_{1/2}$ de MTIC fue similar a la de Temozolomida, 1,8 h.

Absorción

Tras la administración oral a pacientes adultos, Temozolomida se absorbió rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas tan solo 20 minutos después de la administración (tiempo promedio 0,5-1,5 horas). Tras la administración oral de Temozolomida marcada con ¹⁴C, la excreción fecal promedio de ¹⁴C durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8% indicando la absorción completa.

Distribución

Temozolomida demuestra baja unión a proteínas (10-20%), 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 humanos y los datos preclínicos sugieren que Temozolomida cruza la barrera hematoencefálica rápidamente y está presente en el LCR. La penetración del LCR se confirmó en un paciente, la exposición del LCR basada en el AUC de Temozolomida fue aproximadamente de un 30% de éste en el plasma, lo que es coherente con los datos en animales.

Eliminación

La vida media en el plasma ($t_{1/2}$) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del ¹⁴C 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 clearance 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 Temozolomida reveló que el clearance de Temozolomida en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético diferente, los perfiles farmacocinéticos del plasma en pacientes con disfunción hepática leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal.

Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos; no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1.000 mg/m² por ciclo en niños y en adultos.

POSOLOGÍA Y MODO ADMINISTRACIÓN

RUMALAR® sólo debe ser prescripto por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Puede administrarse terapia antiemética.

Posología

Pacientes adultos con diagnóstico reciente de Glioblastoma Multiforme

RUMALAR® se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de monoterapia con Temozolomida (fase de monoterapia).

Fase concomitante: **RUMALAR®** se administra por vía oral en dosis de 75 mg/m², una vez por día, durante 42 días, en forma concomitante con radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 sesiones). No se recomiendan reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de **RUMALAR®** de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La administración de **RUMALAR®** se puede continuar durante todo el período concomitante de 42 días (hasta 49 días) si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones:

- recuento de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$
- recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/L$
- toxicidad no hematológica según los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) \leq Grado 1 (excepto en caso de alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se debe realizar un hemograma completo cada semana. La administración de **RUMALAR®** se debe interrumpir o discontinuar permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo con los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica mencionados en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Interrupción o discontinuación del tratamiento con RUMALAR® durante la fase concomitante con radioterapia

Toxicidad	Interrupción de Temozolomida ^a	Discontinuación de Temozolomida
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Recuento de plaquetas	≥ 10 y $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
CTC de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 ó 4

^a El tratamiento con Temozolomida en fase concomitante puede continuar si se cumplen todas y cada de las siguientes condiciones: recuento de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$, recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, toxicidad no hematológica según CTC \leq Grado 1 (excepto en caso de alopecia, náuseas y vómitos).

Fase de Monoterapia: Cuatro semanas después de haber completado la fase de Temozolomida junto a radioterapia, se administra Temozolomida durante un período adicional de 6 ciclos en monoterapia. La dosis en el ciclo 1 (monoterapia) es de 150 mg/m², una vez al día, durante 5 días, seguida de 23 días sin tratamiento. Al comenzar el ciclo 2, se incrementa la dosis a 200 mg/m² si el CTC de toxicidad no hematológica del ciclo 1 es Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento de neutrófilos es $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$. Si la dosis no fue incrementada en el ciclo 2, no deberá ser aumentada en los ciclos subsiguientes. Si se incrementó la dosis, se mantiene en 200 mg/m² por día durante los primeros cinco días de cada ciclo

subsiguiente, excepto si se observa toxicidad. Las reducciones y suspensiones de dosis durante la fase de monoterapia se deben aplicar de acuerdo a las **Tablas 2 y 3**.

Durante el tratamiento se debe realizar un hemograma completo el día 22 (21 días después de la primera dosis de Temozolomida). La dosis de Temozolomida se reducirá o discontinuará de acuerdo a la **Tabla 3**.

Tabla 2: Niveles de dosificación de RUMALAR® durante el tratamiento en monoterapia

Nivel de dosis	Dosis de RUMALAR® (mg/m ² /día)	Observaciones
-1	100	Disminución por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el ciclo 1
1	200	Dosis durante los ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 3: Reducción de la dosis o discontinuación de RUMALAR® durante el tratamiento en monoterapia

Toxicidad	Reducir la dosis de RUMALAR® en un nivel ^a	Discontinuar RUMALAR®
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10 ⁹ /L	^b
Recuento de plaquetas	< 50 x 10 ⁹ /L	^b
CTC de toxicidad no hematológica (excepto para alopecia, náuseas, vómitos)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^(b)

^a Los niveles de dosis de Temozolomida se indican en la **Tabla 2**.

^b Temozolomida se debe discontinuar si

- el nivel de dosis -1 (100 mg/m²) todavía provoca toxicidad inaceptable
- si reaparece la misma toxicidad no hematológica Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos) posterior a la reducción de la dosis.

Pacientes adultos y pediátricos de 3 años o mayores con Glioma maligno progresivo o recurrente

Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, **RUMALAR®** se administra por vía oral en dosis de 200 mg/m² una vez al día, durante los primeros 5 días seguido de un período sin tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En pacientes previamente tratados con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m², una vez por día, la que deberá incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m² diarios, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

En pacientes de 3 años o mayores, solo debe usarse **RUMALAR®** en Glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Temozolomida en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con disfunción hepática o renal

La farmacocinética de Temozolomida fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de Temozolomida a pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de Temozolomida, es improbable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática grave o cualquier grado de disfunción renal. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar Temozolomida a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

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

Forma de administración

RUMALAR® debe administrarse en ayunas, por lo menos una hora antes de la comida.

Las cápsulas de **RUMALAR®** no deben abrirse ni masticarse, sino que deben ingerirse enteras con un vaso de agua.

Si una cápsula se daña, evitar el contacto del polvo con la piel o las mucosas.

La terapia antiemética puede administrarse antes o después de la administración de Temozolomida. Si luego de administrada la dosis se producen vómitos, no debe administrarse una segunda dosis ese mismo día.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no se deben abrir. Si una cápsula se rompiera, se debe evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si **RUMALAR®** entra en contacto con la piel o mucosas, debe lavarse inmediatamente con jabón y agua.

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

CONTRAINDICACIONES

Temozolomida está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de sus componentes o a la dacarbacina (DTIC).

Temozolomida está contraindicado durante el embarazo y lactancia.

Temozolomida está contraindicado en pacientes con mielosupresión grave.

ADVERTENCIAS

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones

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

Meningoencefalitis herpética

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

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Pacientes que recibieron tratamiento concomitante con Temozolomida y radioterapia en un estudio piloto durante un esquema posológico prolongado de 42 días, demostraron presentar un particular riesgo de desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, está indicada la profilaxis contra PCP en todos los pacientes que reciban en forma concomitante Temozolomida y radioterapia en un régimen de 42 días (con 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 grado ≤ 1 . Cuando Temozolomida se administra durante un régimen posológico prolongado, la ocurrencia de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* puede ser mayor. No obstante, todos los pacientes tratados con Temozolomida, particularmente aquellos que reciben esteroides, deben ser observados cuidadosamente en lo que se refiere al desarrollo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, independientemente del régimen. Se han notificado casos de insuficiencia respiratoria mortal en pacientes en tratamiento con Temozolomida, en particular en combinación con dexametasona u otros esteroides.

VHB

Se ha notificado hepatitis debida a una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), resultando en algunos casos, mortal. Se debe consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología para la hepatitis B positiva (incluyendo aquellos pacientes con la enfermedad activa). Durante el tratamiento, los pacientes deben ser controlados y tratados como corresponda.

Hepatotoxicidad

Se han notificado lesiones hepáticas incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con Temozolomida. Se deben determinar los valores basales de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Si fueran anómalos, el médico debe evaluar el beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con Temozolomida, incluyendo el riesgo potencial de insuficiencia hepática mortal. En pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas se deben repetir en mitad del ciclo. En todos los pacientes, las pruebas de la función hepática se deben repetir después de cada ciclo de tratamiento. El médico debe evaluar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento en pacientes con anomalías significativas de la función hepática. La toxicidad hepática puede aparecer varias semanas o más, después del último tratamiento con Temozolomida.

Neoplasias malignas

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

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy comúnmente con la administración de Temozolomida. Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de Temozolomida. A continuación se proporcionan lineamientos:

Pacientes adultos con Glioblastoma Multiforme de reciente diagnóstico

- Se recomienda la profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de Temozolomida administrado en forma **concomitante**.
- Se recomienda enérgicamente la profilaxis antiemética durante la fase de monoterapia.

Pacientes con Glioma maligno progresivo o recurrente

Los pacientes que presenten vómitos severos (Grado 3 o 4) en los ciclos previos de tratamiento pueden requerir terapia antiemética.

Excipientes

Las cápsulas de Temozolomida contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Interacciones

En un estudio Fase I, la administración de Temozolomida con ranitidina no provocó modificaciones del grado de absorción de Temozolomida o de la exposición a su metabolito activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

La administración de Temozolomida con los alimentos resultó en una disminución del 33% de la $C_{máx}$ y en una disminución del 9% de AUC. Como no se puede excluir que el cambio en la $C_{máx}$ sea clínicamente importante, Temozolomida no debe administrarse junto a alimentos.

En base a un análisis de la farmacocinética de población observado en estudios Fase II, la administración concomitante de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H_2 , o fenobarbital, no alteró la eliminación de Temozolomida. La coadministración de ácido valproico estuvo asociada con una disminución pequeña pero estadísticamente significativa del clearance de Temozolomida.

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

El empleo de Temozolomida en combinación con otros agentes mielosupresores puede incrementar la probabilidad de que ocurra mielosupresión.

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Existe riesgo de reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de estudios en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos que recibieron 150 mg/m² de Temozolomida se observó teratogenicidad y/o toxicidad fetal. Por lo tanto, Temozolomida no se debe administrar a mujeres embarazadas. Si es necesario considerar el empleo del fármaco durante el embarazo, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Mujeres en edad fértil

Se deberá advertir a las mujeres en edad fértil el uso de un método anticonceptivo eficaz que evite el embarazo mientras reciban Temozolomida y en los seis meses posteriores a la interrupción de la droga.

Lactancia

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

Pacientes masculinos

Temozolomida puede presentar efectos genotóxicos. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes masculinos tratados con Temozolomida evitar el embarazo hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la última dosis y que busquen asesoramiento sobre criopreservación del semen antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia del uso de Temozolomida.

Parámetros de laboratorio

Los pacientes en tratamiento con Temozolomida pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede ser mortal. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración. Previo a la administración de la dosis, se deberá cumplir con los siguientes parámetros de laboratorio: recuento de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$. Se debe obtener un hemograma completo el día 22 (21 días después de administrada la primera dosis) o dentro de las 48 horas de esa fecha, y semanalmente hasta que el recuento de neutrófilos sea superior a $1,5 \times 10^9/l$, y el recuento de plaquetas exceda de $100 \times 10^9/l$. Si durante cualquier ciclo el recuento de neutrófilos cae a $< 1,0 \times 10^9/l$, o el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9/l$, al siguiente ciclo se deberá reducir la dosis en un nivel. Los niveles de dosis incluyen 100 mg/m², 150 mg/m² y 200 mg/m². La dosis mínima recomendada es de 100 mg/m².

Uso en poblaciones especiales

Uso en pacientes con disfunción hepática o renal

La farmacocinética de Temozolomida fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve a moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de Temozolomida en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase III de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de Temozolomida, es improbable que se requieran reducciones de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. No obstante, se recomienda precaución cuando se administre Temozolomida a estos pacientes.

Uso en pediatría

No se dispone de experiencia clínica con el empleo de Temozolomida en niños menores de 3 años. La experiencia en niños mayores y adolescentes es limitada.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los pacientes mayores de 70 años parecen tener un riesgo más alto de presentar neutropenia y trombocitopenia, en comparación con los más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre Temozolomida a pacientes de edad avanzada.

Datos preclínicos de 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 del 60% al 100% de las ratas y perros tratados, se produjo la degeneración de la retina. La mayoría de la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto las reacciones adversas sobre el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. No obstante, dado que las dosis implicadas en la degeneración de la retina se encontraban en el intervalo de dosis letal y no se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, no se consideró que este resultado tuviera relevancia clínica.

Temozolomida es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. Temozolomida es más tóxica en la rata y el perro que en los humanos, y la dosis clínica se acerca a la dosis letal mínima en ratas y perros. Las reducciones, relacionadas con la dosis, en los leucocitos y las plaquetas parecen ser unos indicadores sensibles de toxicidad. En el estudio de administración a ratas durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en perros no se observaron tumores o alteraciones preneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de Temozolomida, con la aparición de los primeros tumores dentro de los 3 meses del inicio del tratamiento. Este período 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de estudios clínicos

En pacientes tratados con Temozolomida, 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 fueron similares: náuseas, vómitos, constipación, 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 erupción cutánea muy frecuentemente en pacientes con Glioblastoma Multiforme de nuevo diagnóstico que recibieron Temozolomida 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 encuentran las frecuencias relativas a los parámetros de laboratorio grados 3 y 4.

En las tablas, se detallan las reacciones adversas, clasificadas por clase de órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy Frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Glioblastoma Multiforme de diagnóstico reciente

La **Tabla 4** incluye reacciones adversas derivadas del tratamiento en pacientes con Glioblastoma Multiforme de diagnóstico reciente durante las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia.

Tabla 4. Reacciones derivadas del tratamiento durante las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia en pacientes con Glioblastoma Multiforme de diagnóstico reciente

Clasificación por órganos y sistema	Temozolomida + Radioterapia concomitante n=288*	Temozolomida en monoterapia n= 224
Infecciones e infestaciones		

<i>Frecuentes:</i>	Infección, herpes simple, infección de heridas, faringitis, candidiasis oral	Candidiasis oral, infección
<i>Poco frecuentes:</i>		Herpes simple, herpes zoster, síntomas pseudogripales
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
<i>Frecuentes:</i>	Leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia	Anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia
<i>Poco frecuentes:</i>	Anemia, neutropenia febril	Linfopenia, petequias
Trastornos endócrinos		
<i>Poco frecuentes:</i>	Síndrome cushingoide	Síndrome cushingoide
Trastornos metabólicos y de la nutrición		
<i>Muy Frecuentes:</i>	Anorexia	Anorexia
<i>Frecuentes:</i>	Hiper glucemia, disminución de peso	Disminución de peso
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipokalemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso	Hiper glucemia, aumento de peso.
Trastornos psiquiátricos		
<i>Frecuentes:</i>	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio	Ansiedad, labilidad emocional, insomnio, depresión
<i>Poco frecuentes:</i>	Agitación, apatía, trastornos de la conducta, depresión, alucinaciones	Amnesia, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso		
<i>Muy Frecuentes:</i>	Cefalea	Cefalea, convulsiones
<i>Frecuentes:</i>	Mareos, afasia, trastornos de equilibrio, trastornos de la concentración, confusión, disminución de la conciencia, convulsiones, trastornos de la memoria, neuropatía, parestesias, somnolencia, trastornos del habla, temblor	Mareos, afasia, trastornos de equilibrio, trastornos de la concentración, confusión, disfasia, hemiparesia, trastornos de la memoria, trastornos neurológicos no especificados, neuropatía, neuropatía periférica, parestesias, somnolencia, trastornos del habla, temblor
<i>Poco frecuentes:</i>	Ataxia, trastornos cognitivos, disfasia, trastornos extra-piramidales, marcha anormal, hemiparesia, hiperestesia, hipoestesia, trastornos neurológicos no especificados, neuropatía periférica, estado epiléptico	Ataxia, marcha anormal, coordinación anormal, hemiplejía, hiperestesia, trastornos sensoriales
Trastornos oculares		
<i>Frecuentes:</i>	Visión borrosa	Visión borrosa, diplopía, defectos del campo visual
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor ocular, hemianopsia, trastornos de la visión, disminución de la agudeza visual, defectos del campo visual	Dolor ocular, sequedad ocular, disminución de la agudeza visual
Trastornos de la audición y del equilibrio		
<i>Frecuentes:</i>	Trastornos auditivos	Trastornos auditivos, tinnitus
<i>Poco frecuentes:</i>	Otalgia, hiperacusia, tinnitus, otitis media	Sordera, otalgia, vértigo
Trastornos cardíacos		

<i>Poco frecuentes:</i>	Palpitaciones	
Trastornos vasculares		
<i>Frecuentes:</i>	Edema, edema de las piernas, hemorragia	Edema de las piernas, hemorragia, trombosis venosa profunda
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipertensión, hemorragia cerebral	Edema, edema periférico, embolismo pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
<i>Frecuentes:</i>	Tos, disnea	Tos, disnea
<i>Poco frecuentes:</i>	Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal	Neumonía, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis
Trastornos gastrointestinales		
<i>Muy Frecuentes:</i>	Constipación, náuseas, vómitos	Constipación, náuseas, vómitos
<i>Frecuentes:</i>	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, disfagia, estomatitis	Diarrea, dispepsia, disfagia, estomatitis, sequedad bucal
<i>Poco frecuentes:</i>		Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastornos gastrointestinales no especificados, gastroenteritis, hemorroides.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
<i>Muy Frecuentes:</i>	Alopecia, erupción cutánea	Alopecia, erupción cutánea
<i>Frecuentes:</i>	Dermatitis, piel seca, eritema, prurito	Piel seca, prurito
<i>Poco frecuentes:</i>	Reacción de fotosensibilidad, pigmentación anormal, exfoliación cutánea.	Eritema, pigmentación anormal, aumento de la transpiración.
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo		
<i>Frecuentes:</i>	Artralgia, debilidad muscular	Artralgia, dolor músculoesquelético, mialgia, debilidad muscular
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor de espalda, dolor músculoesquelético, mialgia, miopatía	Dolor de espalda, miopatía
Trastornos renales y urinarios		
<i>Frecuentes:</i>	Polaquiuria, incontinencia urinaria	Incontinencia urinaria
<i>Poco frecuentes:</i>		Disuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		
<i>Poco frecuentes:</i>	Impotencia	Amenorrea, dolor mamario, menorragia, hemorragia vaginal, vaginitis
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		
<i>Muy Frecuentes:</i>	Fatiga	Fatiga
<i>Frecuentes:</i>	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, edema de la cara, alteración del gusto.	Fiebre, dolor, reacción alérgica, lesión por radiación, alteración del gusto.
<i>Poco frecuentes:</i>	Rubor, sofocos, astenia, agravación del estado general, escalofríos, decoloración de la lengua, parosmia, sed.	Astenia, agravación del estado general, dolor, escalofríos, trastornos dentarios, edema de la cara.
Exploraciones complementarias		
<i>Frecuentes:</i>	Aumento de ALT	Aumento de ALT
<i>Poco frecuentes:</i>	Aumento de gama-GT, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de AST.	

*Un paciente que se aleatorizó al grupo de RT únicamente, recibió Temozolomida + RT.

Resultados de laboratorio

Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido Temozolomida. Cuando las alteraciones en las pruebas de laboratorio y las reacciones adversas se sumaron entre las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia, se observaron alteraciones en neutrófilos de grado 3 o de grado 4, incluyendo eventos neutropénicos, en el 8% de los pacientes. Se observaron alteraciones en los trombocitos de grado 3 o grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos en el 14 % de los pacientes que recibieron Temozolomida.

Glioma Maligno recurrente o progresivo

En los estudios clínicos, las reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente relacionadas con el tratamiento fueron los trastornos gastrointestinales, concretamente náuseas (43%) y vómitos (36%). Estas reacciones fueron normalmente de grado 1 o 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 estudios clínicos en Glioma maligno recurrente o progresivo y después de la comercialización de Temozolomida.

Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes con Glioma maligno recurrente o progresivo

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

Resultados de laboratorio

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

Género

En un análisis de farmacocinética basada en la población sobre la experiencia en estudios 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 <math><0,5 \times 10^9/l</math>), 12% frente al 5%, y trombocitopenia (<math><20 \times 10^9/l</math>), 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 estudio con 288 pacientes con Glioblastoma Multiforme de nuevo diagnóstico, se produjo, en el primer ciclo de terapia, neutropenia de grado 4 en el 3% de las mujeres frente al 0% de los hombres, y trombocitopenia de grado 4 en el 1% de las mujeres frente al 0% de los hombres.

Población pediátrica

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

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas graves durante la exposición poscomercialización:

Tabla 6. Resumen de las reacciones notificadas con Temozolomida en la poscomercialización

Infecciones e infestaciones*	
<i>Poco frecuentes:</i>	Infección por citomegalovirus, reactivación de la infección de tipo citomegalovirus, virus de hepatitis B [†] , meningocelalitis herpética [†] , sepsis [†]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Muy raras:</i>	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica [†]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
<i>Muy raras:</i>	Síndrome mielodisplásico, tumores malignos secundarios, incluyendo leucemia mieloide
Trastornos endocrinos*	
<i>Poco frecuentes:</i>	Diabetes insípida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Muy raras:</i>	Neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria [†]
Trastornos hepatobiliares*	
<i>Frecuentes:</i>	Enzimas hepáticas aumentadas
<i>Poco frecuentes:</i>	Hiperbilirrubinemia, colestasis, hepatitis, lesión hepática, insuficiencia hepática [†]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Muy raras:</i>	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson

[†] Incluyendo casos con desenlace mortal

* Frecuencias estimadas a partir de los ensayos clínicos pertinentes.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1.000 y 1.250 mg/m² (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,



RUMALAR®
TEMOZOLOMIDA 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg y 250 mg
Cápsulas

con resultado de muerte. En caso de sobredosificación, efectuar una evaluación hematológica e instituir medidas generales de sostén de acuerdo a los requerimientos.

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/ 4658-7777

Hospital Fernández (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

RUMALAR® Cápsulas de 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg y 250 mg: Envases conteniendo 5, 14, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo las tres últimas para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (15-30°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56240

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires o alternativamente en E. de las Carreras 2469, Béccar o Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-79829030- TUTEUR - prospectos - Certificado N56.240.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.23 19:46:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.23 19:46:17 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTE

RUMALAR®
TEMOZOLOMIDA 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg y 250 mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de **RUMALAR®** detenidamente antes de empezar a utilizar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

1. ¿Qué es RUMALAR® y para qué se utiliza?

RUMALAR® contiene Temozolomida. Este medicamento es un agente antitumoral.

RUMALAR® está indicado en el tratamiento de formas específicas de tumores cerebrales:

- en adultos con Glioblastoma Multiforme de diagnóstico reciente. **RUMALAR®** se usa inicialmente en combinación con radioterapia (fase concomitante del tratamiento) y posteriormente como tratamiento único (fase de monoterapia del tratamiento).
- en niños de 3 años y mayores y adultos con Glioma maligno, tal como Glioblastoma Multiforme o Astrocitoma Anaplásico. **RUMALAR®** está indicado en estos tumores si reaparecen o empeoran después de tratamiento estándar.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar RUMALAR®?

No tome RUMALAR®:

- Si es alérgico a los principios activos o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si ha presentado una reacción alérgica a la dacarbazina (un fármaco antitumoral, a veces denominado DTIC). Entre los signos de reacción alérgica se incluyen picazón, sensación de falta de aire o silbidos al respirar, hinchazón del rostro, labios, lengua o garganta.
- Si se reducen de forma importante ciertos tipos de células sanguíneas (mielosupresión), tales como el recuento de leucocitos (glóbulos blancos) y recuento de plaquetas. Estas células sanguíneas son importantes en la lucha contra las infecciones y para una correcta coagulación de la sangre. Su médico le pedirá análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de estas células antes de iniciar el tratamiento.

Advertencias y Precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **RUMALAR®**:

- Usted debe ser vigilado estrechamente para comprobar el posible desarrollo de una forma grave de infección respiratoria llamada neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Si usted es un paciente recientemente diagnosticado (Glioblastoma Multiforme), puede estar recibiendo **RUMALAR®** en el

régimen de 42 días, en combinación con radioterapia. En este caso, su médico le recetará un medicamento que le ayude a evitar este tipo de neumonía (PCP).

- Si ha tenido alguna vez o puede que tenga ahora infección por hepatitis B, ya que **RUMALAR®** podría activar otra vez la hepatitis B, que en algunos casos puede ser mortal. Antes de iniciar el tratamiento, el médico examinará minuciosamente a los pacientes en busca de signos de esta infección.

- Si presenta recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos y plaquetas, o problemas de coagulación de la sangre antes del tratamiento, o los presenta durante el tratamiento. Es posible que su médico le reduzca la dosis del medicamento o que lo interrumpa, o puede también que precise usted otro tratamiento. En algunos casos, podrá ser necesario suspender el tratamiento con **RUMALAR®**. Será sometido con frecuencia a análisis de sangre para vigilar los efectos secundarios de **RUMALAR®** sobre sus células sanguíneas.

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

- Si tiene náuseas y/o vómitos, que son efectos adversos muy frecuentes con **RUMALAR®**, su médico puede prescribirle un medicamento para la prevención de las náuseas y vómitos (antiemético). Si vomita frecuentemente antes o durante el tratamiento, pregunte a su médico sobre el mejor momento para tomar **RUMALAR®** hasta que los vómitos estén bajo control. Si vomita después de tomar su dosis, no tome una segunda dosis en el mismo día.

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

- Si es mayor de 70 años de edad, puede aumentar la susceptibilidad a presentar infecciones, hematomas y sangrado.

- Si tiene problemas de hígado o riñón, se ajustará su dosis de **RUMALAR®**.

- Puede presentar un riesgo de reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 3 años, ya que su efecto en esta edad no ha sido estudiado. Se dispone de información limitada en pacientes mayores de 3 años que han tomado **RUMALAR®**.

Toma de RUMALAR® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

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

Se recomiendan medidas anticonceptivas eficaces tanto en los pacientes varones como en las mujeres que se encuentren en tratamiento con **RUMALAR®**.

Debe suspender la lactancia materna mientras dure el tratamiento con **RUMALAR®**.

Fertilidad masculina

RUMALAR® puede causar infertilidad permanente. Los pacientes varones deben usar métodos anticonceptivos eficaces y evitar el embarazo hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Se recomienda consultar acerca de la criopreservación de semen antes del tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

RUMALAR® puede hacerle sentir cansado o con sueño. En este caso, no conduzca ni maneje herramientas, máquinas, ni medios de transporte hasta ver cómo le afecta este medicamento.

RUMALAR® contiene lactosa

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

3. ¿Cómo utilizar RUMALAR®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

Dosis y duración del tratamiento

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

Es posible que se le prescriba otro medicamento (antiemético) para tomar antes y/o después de la administración de **RUMALAR®** para prevenir o controlar las náuseas y/o vómitos.

Pacientes con Glioblastoma Multiforme de diagnóstico reciente:

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

- En primer lugar, tratamiento conjunto con radioterapia (fase concomitante)
- Posteriormente continúa tratamiento solo con **RUMALAR®** (fase de monoterapia).

Durante la fase concomitante, su médico indicará **RUMALAR®** a una dosis de 75 mg/m² (dosis habitual). Se tomará esta dosis cada día durante 42 días (hasta como máximo 49 días) en combinación con radioterapia. La administración de la dosis de **RUMALAR®** puede retrasarse o interrumpirse, dependiendo de sus recuentos sanguíneos y de cómo tolere la medicación durante la fase concomitante.

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

Durante la fase de monoterapia, la dosis y la forma en que tome **RUMALAR®** serán diferentes a las de la primera etapa. Su médico le indicará la dosis exacta.

Pueden ser hasta 6 períodos (ciclos) de tratamiento. Cada uno dura 28 días.

Tomará su nueva dosis de **RUMALAR®** solo una vez al día durante los primeros 5 días de cada ciclo ("días de tratamiento"). La primera dosis será de 150 mg/m². Después serán 23 días sin tratamiento. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Después del día 28, comenzará el siguiente ciclo. Tomará de nuevo **RUMALAR®** una vez al día durante 5 días seguido de 23 días sin tratamiento. La dosis de **RUMALAR®** se puede ajustar, retrasar o suprimir, dependiendo de sus análisis de sangre y de cómo tolere el medicamento durante cada ciclo de tratamiento.

Pacientes con tumores en recurrencia o progresión (Glioma maligno, tal como Glioblastoma Multiforme o Astrocitoma Anaplásico) que toman solamente RUMALAR®:

Un ciclo de tratamiento con **RUMALAR®** es de 28 días.

Tomará **RUMALAR®** solo una vez al día durante los primeros 5 días. Esta dosis diaria dependerá de si usted ha sido tratado previamente con quimioterapia o no.

Si no ha sido tratado previamente con quimioterapia, su primera dosis de **RUMALAR®** será de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días. Si ha sido previamente tratado con quimioterapia, su primera dosis de **RUMALAR®** será de 150 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días.

Después serán 23 días sin tratamiento. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tras el día 28, iniciará un nuevo ciclo. Recibirá de nuevo **RUMALAR®** una vez al día durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento.

Cada vez que comience un nuevo ciclo de tratamiento, se le realizarán análisis de sangre para verificar si se debe ajustar su dosis de **RUMALAR®**. Dependiendo de los resultados, su médico puede ajustarle su medicación para el próximo ciclo.

Forma de administración

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

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

- Cuántas cápsulas necesita tomar cada día de tratamiento. Pida a su médico que se lo anote (incluyendo el color).
- Cuáles son sus días de tratamiento.

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

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

Si toma más **RUMALAR® del que debe**

Si accidentalmente tomara una dosis mayor de **RUMALAR®** de la que le fue prescrita, contacte a su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar **RUMALAR®**

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

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

4. ¿Cuáles son los posibles reacciones adversas de **RUMALAR®?**

Al igual que todos los medicamentos, **RUMALAR®** puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas los presenten.

Contacte **inmediatamente** con su médico si tiene cualquiera de las siguientes reacciones:

- Una reacción alérgica (hipersensible) grave (urticaria, respiración sibilante u otra dificultad respiratoria).
- Hemorragia incontrolada.
- Convulsiones.
- Fiebre.
- Dolor de cabeza intenso que no desaparece.

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

Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos:

Temozolomida en combinación con radioterapia en pacientes con Glioblastoma de diagnóstico reciente

Los pacientes que reciben Temozolomida en combinación con radioterapia pueden presentar reacciones adversas diferentes de las que presentan los pacientes que reciben Temozolomida solo. Se pueden producir las siguientes reacciones adversas y pueden requerir atención médica.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Pérdida de apetito.
- Dolor de cabeza.
- Constipación.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Erupción cutánea.
- Pérdida de pelo.
- Cansancio.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infecciones orales.
- Infección de heridas.
- Reducción del número de células sanguíneas (neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia).
- Aumento de azúcar en sangre.
- Pérdida de peso.
- Cambios en el estado mental o en el estado de alerta
- Ansiedad/depresión.
- Somnolencia.
- Dificultad para hablar.
- Alteración del equilibrio.
- Mareos.
- Confusión.
- Alteraciones de la memoria.
- Dificultad para concentrarse.
- Incapacidad para dormir o permanecer dormido.
- Sensación de hormigueo.
- Hematomas.
- Agitación.
- Visión anormal o borrosa.

- Visión doble.
- Pérdida de audición.
- Dificultad para respirar.
- Tos.
- Trombosis en las piernas.
- Retención de líquidos.
- Piernas hinchadas.
- Diarrea.
- Dolor abdominal o de estómago, ardor de estómago, molestias gástricas.
- Dificultad para tragar
- Sequedad de boca.
- Irritación o enrojecimiento de la piel
- Sequedad cutánea.
- Picazón.
- Debilidad muscular.
- Dolor en las articulaciones.
- Dolores musculares.
- Micción frecuente, dificultad para controlar la orina.
- Reacción alérgica.
- Fiebre
- Lesión por radiación.
- Hinchazón de la cara.
- Dolor
- Alteración del gusto.
- Alteración en las pruebas de la función hepática.

Monoterapia con Temozolomida en Glioma cerebral recurrente o progresivo

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Reducción del número de células sanguíneas (neutropenia o linfopenia, trombocitopenia).
- Pérdida de apetito.
- Dolor de cabeza.
- Vómitos.
- Náuseas.
- Constipación.
- Cansancio.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Pérdida de peso.
- Tendencia al sueño.
- Mareos.
- Sensación de hormigueo.
- Dificultad para respirar.
- Diarrea.
- Dolor abdominal.
- Molestias gástricas.
- Erupción cutánea.
- Picazón.
- Pérdida de pelo.

- Fiebre.
- Debilidad.
- Escalofríos.
- Sensación de malestar.
- Dolor.
- Alteración del gusto.

Otras reacciones adversas:

Se han comunicado frecuentemente casos de enzimas hepáticas elevadas.

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

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

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

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

Con poca frecuencia se han notificado infecciones por citomegalovirus, nuevas o reactivadas (recurrentes) e infecciones por el virus de la hepatitis B reactivado. Con poca frecuencia se han notificado casos de infecciones cerebrales causadas por el virus del herpes (meningoencefalitis herpética), incluidos casos mortales.

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

5. Sobredosificación con RUMALAR®

En caso de sobredosificación, efectuar una evaluación hematológica e instituir medidas generales de sostén de acuerdo a los requerimientos.

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/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de RUMALAR®

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (15-30°C).

7. Información adicional de RUMALAR®

Composición de RUMALAR®

- El principio activo es Temozolomida.
- Los demás componentes son: Lactosa anhidra, almidón glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, ácido tartárico, ácido esteárico

Presentación de RUMALAR®



RUMALAR®
TEMOZOLOMIDA 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg y 250 mg
Cápsulas

RUMALAR® Cápsulas de 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg y 250 mg: Envases conteniendo 5, 14, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo las tres últimas para uso hospitalario exclusivo.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.ar o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551 (Exclusivo para Argentina)

www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 56240

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires o alternativamente en E. de las Carreras 2469, Béccar o Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-79829030- TUTEUR - inf pacientes - Certificado N56.240.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.23 19:46:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.23 19:46:51 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

RUMALAR®
TEMOZOLOMIDA 250 mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envases conteniendo 5 cápsulas.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **RUMALAR®** contiene Temozolomida 250 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Ácido tartárico, Ácido esteárico

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (15-30°C).

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56240

Lote N°

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires o alternativamente en E. de las Carreras 2469, Béccar o Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones 14, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo las tres últimas para uso hospitalario exclusivo.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-79829030- TUTEUR - Rotulos 250 mg - Certificado N56.240.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.23 19:44:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.23 19:44:06 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

RUMALAR®
TEMOZOLOMIDA 180 mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envases conteniendo 5 cápsulas.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **RUMALAR®** contiene Temozolomida 180 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Ácido tartárico, Ácido esteárico

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (15-30°C).

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56240

Lote N°

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires o alternativamente en E. de las Carreras 2469, Béccar o Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones 14, 20, 250, 500 y 1000 cápsulas, siendo las tres últimas para uso hospitalario exclusivo.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-79829030- TUTEUR - Rotulos 180 mg - Certificado N56.240

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.11.23 19:44:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.23 19:44:25 -03:00