



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-04474988-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-04474988-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DRALITEM / TEMOZOLOMIDA Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS / TEMOZOLOMIDA 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg y 250 mg; aprobada por Certificado N° 52.174.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DRALITEM / TEMOZOLOMIDA Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS /

TEMOZOLOMIDA 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg y 250 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-35789668-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-35790038-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.174, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

Expediente EX-2020-04474988-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.06.18 13:22:13 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.18 13:22:16 -03:00

# PROYECTO DE PROSPECTO

**DRALITEM®**  
**TEMOZOLOMIDA**  
**20 mg – 100 mg – 140 mg – 180 mg – 250 mg**  
**Cápsulas – Vía oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

## FÓRMULA:

Cada cápsula de 20 mg, contiene:

Temozolomida	20,000 mg
Manitol SD 200	212,200 mg
Almidón glicolato de sodio	11,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,200 mg
Ácido tartárico	2,200 mg
Ácido esteárico	4,400 mg

Cada cápsula de 100 mg, contiene:

Temozolomida	100,000 mg
Manitol SD 200	214,300 mg
Almidón glicolato de sodio	15,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,700 mg
Ácido tartárico	3,000 mg
Ácido esteárico	6,000 mg

Cada cápsula de 140 mg, contiene:

Temozolomida	140,000 mg
Manitol SD 200	114,408 mg
Almidón glicolato de sodio	12,600 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,392 mg
Ácido tartárico	5,040 mg
Ácido esteárico	7,560 mg

Cada cápsula de 180 mg, contiene:

Temozolomida	180,000 mg
Manitol SD 200	147,096 mg
Almidón glicolato de sodio	16,200 mg

Dióxido de silicio coloidal	0,504 mg
Ácido tartárico	6,480 mg
Ácido esteárico	9,720 mg

Cada cápsula de 250 mg, contiene:

Temozolomida	250,000 mg
Manitol SD 200	204,300 mg
Almidón glicolato de sodio	22,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,700 mg
Ácido tartárico	9,000 mg
Ácido esteárico	13,500 mg

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antineoplásico. Agente alquilante

Código ATC: L01AX03

### **INDICACIONES:**

DRALITEM está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia.
- Niños a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

### **FARMACOLOGÍA:**

#### ***Mecanismo de acción:***

Temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química a la monometil tiazenoimidazol carboxamida activa (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia, fundamentalmente, de una alquilación en la posición O<sup>6</sup> de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N<sup>7</sup>. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

## FARMACOCINÉTICA:

Temozolomida (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-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 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*, la t<sub>1/2</sub> de MTIC fue similar a la de TMZ, 1,8 h.

### **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 <sup>14</sup>C, la excreción fecal promedio de <sup>14</sup>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<sub>1/2</sub>) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del <sup>14</sup>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.

**POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

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

Puede administrarse terapia antiemética.

***Posología:***

***Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico:***

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

***Fase concomitante:***

Se administra TMZ a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> al día por vía oral durante 42 días como tratamiento concomitante a la radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones). No se recomiendan reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de TMZ de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La administración de TMZ se puede continuar durante todo el periodo concomitante de 42 días (hasta 49 días) si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$

- Toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (CTC)  $\leq$  Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de TMZ se deberá interrumpir o suspender permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la Tabla 1.

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

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

### ***Fase de monoterapia:***

Cuatro semanas después de completar la fase concomitante de TMZ + RT, se administran hasta 6 ciclos de TMZ en monoterapia. La dosis en el Ciclo 1 (monoterapia) es de  $150 \text{ mg/m}^2$  una vez al día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al principio del Ciclo 2, la dosis se aumenta a  $200 \text{ mg/m}^2$  si la toxicidad no hematológica según CTC en el Ciclo 1 es de Grado  $\leq 2$  (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  y el recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Si la dosis no se aumentó en el Ciclo 2, no se deberá aumentar la dosis en los ciclos posteriores. Si se aumentó la dosis, se mantiene a  $200 \text{ mg/m}^2$  al día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si se produce toxicidad. Las reducciones y suspensiones de dosis durante la fase de monoterapia se deberán realizar de acuerdo a las Tablas 2 y 3.

Durante el tratamiento se deberá realizar un hemograma completo en el Día 22 (21 días después de la primera dosis de TMZ). La dosis se reducirá o se suspenderá la administración de acuerdo a la Tabla 3.

<b>Tabla 2. Niveles de dosis de TMZ para el tratamiento en monoterapia</b>		
<b>Nivel de dosis</b>	<b>Dosis de TMZ (mg/m<sup>2</sup>/día)</b>	<b>Observaciones</b>
-1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

<b>Tabla 3. Reducción o suspensión de la dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia</b>		
<b>Toxicidad</b>	<b>Reducir TMZ 1 nivel de dosis<sup>a</sup></b>	<b>Suspender TMZ</b>
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Ver nota b
Recuento de plaquetas	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Ver nota b
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 según CTC	Grado 4 <sup>b</sup> según CTC

a: Los niveles de dosis de TMZ aparecen en la Tabla 2.

b: Se suspende TMZ si:

- El nivel de dosis -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) todavía provoca toxicidad inaceptable.
- La misma toxicidad no hematológica de Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) vuelve a aparecer tras la reducción de dosis.

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

Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TMZ se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante los primeros 5 días seguido por una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día, a incrementar en el segundo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica.

### ***Poblaciones especiales:***

#### ***Pacientes pediátricos:***

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse TMZ en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es



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

***Pacientes con disfunción hepática o renal:***

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

***Pacientes de edad avanzada:***

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

***Forma de administración:***

DRALITEM debe administrarse en estado de ayuno.

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

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

**CONTRAINDICACIONES:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.
- Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).
- Mielosupresión severa.

**ADVERTENCIAS:**

***Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones:***

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

***Meningoencefalitis herpética:***

Se han observado casos de meningoencefalitis herpética (incluidos casos mortales) en pacientes que recibieron TMZ en combinación con radioterapia, incluidos casos de administración concomitante de esteroides.

***Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*:***

Los pacientes que reciben concomitantemente TMZ y RT en régimen prolongado (42 días o más) presentan un especial riesgo a desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente TMZ y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado  $\leq 1$ .

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. Se han notificado casos de insuficiencia respiratoria mortal en pacientes en tratamiento con TMZ, 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 positiva para la hepatitis B (incluyendo aquellos pacientes con 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 TMZ. 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 TMZ, incluyendo el riesgo potencial de insuficiencia hepática mortal. En pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas se deben repetir en mitad del ciclo. En todos los pacientes, las pruebas de la función hepática se deben repetir después de cada ciclo de tratamiento. El médico debe evaluar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento en pacientes con anomalías significativas de la función

hepática. La toxicidad hepática puede aparecer varias semanas o más, después del último tratamiento con temozolomida.

***Neoplasias malignas:***

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

***Terapia antiemética:***

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

***Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico:***

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

***Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo:***

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

***Parámetros de laboratorio:***

Los pacientes en tratamiento con TMZ pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración.

Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  y recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN sea  $> 1,5 \times 10^9/l$  y el recuento de plaquetas sea  $> 100 \times 10^9/l$ . Si el RAN disminuyera a  $< 1,0 \times 10^9/l$  o el recuento de plaquetas fuera  $< 50 \times 10^9/l$  durante cualquier ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo. Los niveles de dosis son de  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  y  $200 \text{ mg/m}^2$ . La dosis más baja recomendada es de  $100 \text{ mg/m}^2$ .

**PRECAUCIONES:**

### ***Uso pediátrico:***

No hay experiencia clínica sobre el empleo de TMZ en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada.

### ***Pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad):***

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

### ***Pacientes varones:***

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

### ***Información para los pacientes:***

Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas y vómitos. Estas son habitualmente autolimitantes o rápidamente controladas con terapia antiemética estándar. Las cápsulas no deben ser abiertas. Si las cápsulas se abren accidentalmente o se dañan, se deben tomar severas medidas de precaución con el contenido de la cápsula para evitar la inhalación o contacto con la piel o membranas mucosas. La medicación debe mantenerse alejada de niños y mascotas.

## **INTERACCIONES:**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La administración de TMZ con ranitidina no provoca modificaciones del grado de absorción de TMZ o de la exposición a su metabolito activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

La administración de TMZ con los alimentos resulta 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, TMZ no debe administrarse junto a alimentos.

La coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores  $H_2$  o fenobarbital no modifica la eliminación de la TMZ. La coadministración de

ácido valproico se asocia con una pequeña, pero estadísticamente significativa, disminución del aclaramiento de TMZ.

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

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

### **CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:**

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. Mayormente, 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 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 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.

***Embarazo:***

No hay datos 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.

TMZ no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

***Lactancia:***

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

***Mujeres en edad fértil:***

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

***Fertilidad masculina***

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

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:**

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

**REACCIONES ADVERSAS:**

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 más frecuentemente notificadas fueron: náuseas,

vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea y fatiga. La mayoría de las alteraciones de parámetros hematológicos se notificaron, según lo esperado, como frecuentes o muy frecuentes en ambas indicaciones.

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y notificadas con el uso de TMZ poscomercialización se enumeran en la Tabla 4. Estas reacciones se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: 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  $< 1/1.000$ ); Muy raras ( $< 1/10.000$ ). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<b>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida.</b>	
<b><i>Infecciones e infestaciones:</i></b>	
Frecuentes	Infección, herpes zóster, faringitis <sup>a</sup> , candidiasis oral.
Poco frecuentes	Infección oportunista (incluyendo neumonía por <i>P jirovecii</i> ), sepsis <sup>†</sup> , meningoencefalitis herpética <sup>†</sup> , infección por CMV, reactivación de la infección por CMV, virus de la hepatitis B <sup>†</sup> , herpes simple, reactivación de la infección, infección de la herida, gastroenteritis <sup>b</sup>
<b><i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:</i></b>	
Poco frecuentes	Síndrome mielodisplásico, malignidad secundaria, que incluye leucemia mieloide
<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i></b>	
Frecuentes	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia.
Poco frecuentes	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica <sup>†</sup> , pancitopenia, petequias.
<b><i>Trastornos del sistema inmunológico:</i></b>	
Frecuentes	Reacción alérgica.
Poco frecuentes	Anafilaxia.
<b><i>Trastornos endocrinos:</i></b>	
Frecuentes	Cushingoide <sup>c</sup>
Poco frecuentes	Diabetes insípida.
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i></b>	
Muy frecuentes	Anorexia.
Frecuentes	Hiper glucemia.
Poco frecuentes	Hipocalemia, fosfatasa alcalina elevada.
<b><i>Trastornos psiquiátricos:</i></b>	
Frecuentes	Agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio.
Poco frecuentes	Trastorno del comportamiento, labilidad emocional, alucinación, apatía.

<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	
Muy frecuentes	Convulsiones, hemiparesia, afasia/disfasia, cefalea.
Frecuentes	Ataxia, deterioro del equilibrio, deterioro de la percepción, concentración deteriorada, disminución del nivel de conciencia, mareo, hipoestesia, memoria alterada, trastorno neurológico, neuropatía <sup>d</sup> , parestesia, somnolencia, trastorno del habla, trastorno del gusto, temblor.
Poco frecuentes	Estatus epiléptico, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, parosmia, anormalidad de la marcha, hiperestesia, alteración sensitiva, coordinación anormal.
<b>Trastornos oculares:</b>	
Frecuentes	Hemianopsia visión borrosa, trastorno de la visión <sup>e</sup> , defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular.
Poco frecuentes	Agudeza visual disminuida, ojos secos.
<b>Trastornos del oído y del laberinto:</b>	
Frecuentes	Sordera <sup>f</sup> , vértigo, acúfenos, dolor de oídos <sup>g</sup>
Poco frecuentes	Daño del oído, hiperacusia, otitis media.
<b>Trastornos cardíacos:</b>	
Poco frecuentes	Palpitación.
<b>Trastornos vasculares:</b>	
Frecuentes	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión.
Poco frecuentes	Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</b>	
Frecuentes	Neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta.
Poco frecuentes	Fallo respiratorio <sup>†</sup> , neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, congestión nasal.
<b>Trastornos gastrointestinales:</b>	
Muy frecuentes	Diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos.
Frecuentes	Estomatitis, dolor abdominal <sup>h</sup> , dispepsia, disfagia.
Poco frecuentes	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, hemorroides, boca seca.
<b>Trastornos hepatobiliares:</b>	
Poco frecuentes	Insuficiencia hepática <sup>†</sup> , daño hepático, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</b>	
Muy frecuentes	Erupción, alopecia.
Frecuentes	Eritema, piel seca, prurito.
Poco frecuentes	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritroderma, exfoliación de la piel, reacción de fotosensibilidad, urticaria, exantema, dermatitis, sudoración aumentada, pigmentación anormal.
No conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:</b>	
Frecuentes	Miopatía, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia
<b>Trastornos renales y urinarios:</b>	



Frecuentes	Frecuencia de la micción, incontinencia urinaria.
Poco frecuentes	Disuria.
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</b>	
Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama, impotencia.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</b>	
Muy frecuentes	Fatiga.
Frecuentes	Fiebre, síntomas de tipo gripal, astenia, malestar general, dolor, edema, edema periférico <sup>i</sup>
Poco frecuentes	Empeoramiento de la enfermedad, rigidez, edema de cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno dental.
<b>Exploraciones complementarias:</b>	
Frecuentes	Enzimas hepáticas aumentadas <sup>j</sup> , peso disminuido, peso aumentado.
Poco frecuentes	Gamma-glutamyltransferasa elevada.
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:</b>	
Frecuentes	Lesión por radiación <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Incluye faringitis, faringitis nasofaríngea, faringitis estreptocócica.

<sup>b</sup> Incluye gastroenteritis, gastroenteritis viral.

<sup>c</sup> Incluye cushingoide, síndrome de Cushing.

<sup>d</sup> Incluye neuropatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica.

<sup>e</sup> Incluye discapacidad visual, trastorno ocular.

<sup>f</sup> Incluye sordera, sordera bilateral, sordera neurosensorial, sordera unilateral.

<sup>g</sup> Incluye dolor de oído, molestias en el oído.

<sup>h</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestias abdominales.

<sup>i</sup> Incluye edema periférico, hinchazón periférica.

<sup>j</sup> Incluye aumento de la prueba de función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas.

<sup>k</sup> Incluye lesión por radiación, lesión cutánea por radiación.

<sup>†</sup> Incluyen casos con resultados mortales.

### **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.

En los estudios clínicos, 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 hubo tasas más altas de neutropenia de Grado 4 (RAN < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) y trombocitopenia (< 20 x 10<sup>9</sup>/l) en el primer ciclo de terapia en mujeres que en hombres.

***Población pediátrica:***

Aunque los datos son limitados, cabe esperar que la tolerancia en niños sea similar a la de los adultos. No se ha determinado la seguridad de TMZ en niños menores de 3 años.

***Notificación de sospechas de reacciones adversas:***

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar) ó a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

***SOBREDOSIS:***

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,  
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

**CONSERVACIÓN:**

Proteger de la humedad. Conservar a temperatura ambiente entre 15° C y 25° C.

**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 5, 20, 21 y 42 cápsulas.

**Fecha de última revisión: ..... / ..... / .....**

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

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL  
MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°: 52.174**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de  
Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.**

**DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.**

IF-2020-26802892-APN-DGA#ANMAT

ANNA P. FLORES  
Co-DIRECTORA TÉCNICA

PRODERADA

M.N. 11502 - M.P. 14128

MONTE VERDE S.A.

**ELABORADO EN:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8,  
Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.  
(MONTE VERDE S.A.)

**Fecha de última revisión:** 06/Enero/2020

Firma: KARINA A. FLORES  
IF-2020-26802892-APN-DGA#ANMAT  
APODERADA  
M.N. 1567 - M.P. 14128  
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-04474988 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 15:42:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 15:42:58 -03:00

## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTE

**DRALITEM®**  
**TEMOZOLOMIDA**  
**20 mg – 100 mg – 140 mg – 180 mg – 250 mg**  
**Cápsulas – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.**

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

### **Contenido del prospecto:**

- 1- ¿Qué es DRALITEM y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar DRALITEM.
- 3- ¿Cómo tomar DRALITEM?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

### **1-¿QUÉ ES DRALITEM Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

DRALITEM contiene temozolomida. Este medicamento es un agente antitumoral.

DRALITEM está indicado en el tratamiento de formas específicas de tumores cerebrales:

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

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

## **2- ANTES DE TOMAR DRALITEM:**

### **No tome DRALITEM:**

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

### **Tenga especial cuidado:**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar DRALITEM

- ya que usted debe ser vigilado estrechamente por su médico 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 DRALITEM en el régimen de 42 días, en combinación con radioterapia. En este caso, su médico también le recetará un medicamento que le ayude a evitar este tipo de neumonía (PCP).
- si ha tenido alguna vez o puede que tenga ahora infección por hepatitis B, ya que DRALITEM 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 DRALITEM. Será sometido con frecuencia a análisis de sangre para vigilar los efectos secundarios de DRALITEM sobre sus células sanguíneas.
- ya que puede presentar un riesgo bajo de otras alteraciones en las células sanguíneas, incluyendo leucemia.
- si tiene náuseas (ganas de vomitar) y/o vómitos, que son efectos adversos muy frecuentes con DRALITEM, su médico puede prescribirle un medicamento para la prevención del vómito (antiemético).
- si vomita frecuentemente antes o durante el tratamiento, pregunte a su médico sobre el mejor momento para tomar DRALITEM hasta que el vómito esté 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 la infección y ser más propenso a las infecciones, moretones y sangrado.
- si tiene problemas de hígado o riñón, se ajustará su dosis de DRALITEM.

**Tenga en cuenta que:**

No debe dar 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 DRALITEM.

Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento ya sea que lo haya adquirido con o sin receta o se trate de medicamentos naturales o vitaminas.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar



este medicamento, ya que no debe ser tratada con DRALITEM durante el embarazo a menos que sea claramente indicado por su médico.

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

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

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

DRALITEM puede hacerle sentir cansado o con sueño. En este caso, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas, ni monte en bicicleta hasta ver cómo le afecta a usted este medicamento.

### **3- ¿CÓMO TOMAR DRALITEM?**

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

Su médico determinará cuál es su dosis correcta de DRALITEM. 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 tras tomar DRALITEM para prevenir o controlar las náuseas y el vómito.

#### **Pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico:**

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

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

Durante la fase concomitante, su médico comenzará con DRALITEM a una dosis de  $75 \text{ mg/m}^2$  (dosis normal). Se tomará esta dosis cada día durante 42 días (hasta como máximo 49 días) en combinación con radioterapia. La dosis de DRALITEM 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.

Después, empezará la fase de monoterapia.

Durante la fase de monoterapia, la dosis y la forma en que tome DRALITEM serán diferentes. Su médico le indicará la dosis exacta.

Pueden ser hasta 6 periodos (ciclos) de tratamiento. Cada uno dura 28 días. Tomará su nueva dosis de DRALITEM solo una vez al día durante los primeros 5 días de cada ciclo (“días de dosificación”). La primera dosis será de  $150 \text{ mg/m}^2$ . Después serán 23 días sin DRALITEM. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

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

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

Un ciclo de tratamiento con DRALITEM es de 28 días.

Tomará DRALITEM 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 DRALITEM será de  $200 \text{ mg/m}^2$  una vez al día durante los primeros 5 días. Si ha sido previamente tratado con quimioterapia, su primera dosis de DRALITEM será de  $150 \text{ mg/m}^2$  una vez al día durante los primeros 5 días. Después serán 23 días sin DRALITEM. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

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

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

**Cómo tomar DRALITEM:**

Tome su dosis prescrita de DRALITEM 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.

Según la dosis prescrita, puede tener que tomar más de una cápsula a la vez, con diferentes concentraciones (contenido de principio activo, en mg).

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

- Cuántas cápsulas necesita tomar cada día de dosificación. Diga a su médico o farmacéutico que se lo anote.
- Cuáles son sus días de dosificación.

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

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

**Si olvidó tomar DRALITEM:**

Tome la dosis que ha olvidado lo antes posible durante el mismo día. Si ha transcurrido un día entero, consulte con su médico.

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada, a menos que su médico le indique hacerlo así.

**Si toma más DRALITEM del que debe:**

Si accidentalmente tomara más DRALITEM cápsulas del que le dijeron, contacte con su médico o farmacéutico o enfermero inmediatamente.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

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

**4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:**

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

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

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

El tratamiento con DRALITEM puede provocar una reducción de ciertos tipos de células sanguíneas. Esto puede hacer que aumente la probabilidad

IF-2020-26802892-APN-DGA#ANMAT

Farm. KARINA A. FLORES

CG-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA

13567 - M.P. 14128

MONTE VERDE S.A

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 DRALITEM o se suspenderá.

A continuación se enumeran otros efectos adversos que se han notificado:

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

- Pérdida de apetito, dificultad para hablar, dolor de cabeza,
- Vómitos, náuseas, diarrea, constipación,
- Erupción cutánea, pérdida de pelo,
- Cansancio.

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

- Infecciones, infecciones orales, infección de heridas,
- Número de células sanguíneas reducido (neutropenia, trombocitopenia, linfopenia,
- Reacción alérgica,
- Aumento de azúcar en sangre,
- Alteraciones de la memoria, depresión, ansiedad, confusión, incapacidad para dormir o permanecer dormido,
- Alteración de la coordinación y del equilibrio,
- Dificultad para concentrarse, cambios en el estado mental o en el estado de alerta, sensación de hormigueo,
- Mareos, alteración de las sensaciones, temblores, gusto anormal,
- Pérdida parcial de la visión, visión anormal, visión doble, ojos secos o dolorosos,
- Sordera, zumbido en los oídos, dolor de oídos,
- Coágulo de sangre en los pulmones o las piernas, presión arterial alta,
- Neumonía, falta de aire, bronquitis, tos, inflamación de las fosas nasales,
- Dolor de estómago o abdominal, malestar/acidez de estómago, dificultad para tragar,
- Piel seca, picazón,
- Daño muscular, debilidad muscular, dolores y molestias musculares
- Dolor de las articulaciones, dolor de espalda,
- Micción frecuente, dificultad para retener la orina.

- Fiebre, síntomas parecidos a los de la gripe, dolor, malestar, resfriado o gripe,
- Retención de líquidos, piernas hinchadas,
- Elevación de las enzimas hepáticas,
- Pérdida de peso, aumento de peso,
- Lesión por radiación.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Infecciones cerebrales (meningoencefalitis herpética), incluidos casos mortales infecciones nuevas o reactivadas por citomegalovirus,
- Infecciones reactivadas por el virus de la hepatitis B,
- Cánceres secundarios, incluida la leucemia,
- Reducción de los recuentos de glóbulos rojos (pancitopenia, anemia, leucopenia),
- Manchas rojas debajo de la piel,
- Diabetes insípida (los síntomas incluyen aumento de la micción y sensación de sed), nivel bajo de potasio en sangre ,
- Cambios de humor, alucinaciones,
- Parálisis parcial, cambio en el sentido del olfato,
- Discapacidad auditiva, infección del oído medio,
- Palpitaciones (cuando se puede sentir como late el corazón), sofocos,
- Estómago hinchado, dificultad para controlar las evacuaciones intestinales, hemorroides, sequedad de boca,
- Hepatitis y lesión en el hígado (incluyendo insuficiencia hepática mortal), colestasis (problemas con el flujo de la bilis), aumento de la bilirrubina,
- Ampollas en el cuerpo o en la boca, descamación de la piel, erupción cutánea, enrojecimiento doloroso de la piel, erupción cutánea grave con hinchazón de la piel (incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies),
- Aumento de la sensibilidad a la luz solar, urticaria (ronchas), aumento de la sudoración, cambio en el color de la piel,
- Dificultad para orinar,
- Sangrado vaginal, irritación vaginal, periodos menstruales abundantes o ausentes, dolor de mamas, impotencia sexual,
- Escalofríos, hinchazón de la cara, decoloración de la lengua, sed, alteraciones de los dientes.

**Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.**

**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar**

la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar), o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

#### **5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:**

Proteger de la humedad. Conservar a temperatura ambiente entre 15° C y 25° C.

#### **6- INFORMACIÓN ADICIONAL:**

##### **Cada envase contiene:**

El principio activo de DRALITEM es temozolomida, Cada cápsula de DRALITEM contiene 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg ó 250 mg de temozolomida.

Los demás componentes son: manitol SD 200, almidón glicolato de sodio, dióxido de silicio coloidal, ácido tartárico y ácido esteárico.

##### **Presentaciones:**

Envases conteniendo 5, 20, 21 y 42 cápsulas.

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

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°: 52.174**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**

**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

IF-2020-26802892-APN-DGA#ANMAT

  
Dra. MARINA A. FLORES  
Co-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
M.N. 11562 - M.P. 14128  
MONTE VERDE S.A.

**ELABORADO EN:** Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8,  
Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.  
(MONTE VERDE S.A.)

**Fecha de última revisión:** 06/Enero/2020





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-04474988 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 15:44:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 15:44:59 -03:00