



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3143-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 4 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-0000-010858-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010858-17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LECTRUM 3,75 mg – LECTRUM 7,5 mg – LECTRUM 3 / ACETATO DE LEUPROLIDA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, ACETATO DE LEUPROLIDA 3,75 mg – ACETATO DE LEUPROLIDA 7,5 mg – ACETATO DE LEUPROLIDA 22,5 mg; aprobada por Certificado N° 48.819.

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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LECTRUM 3,75 mg – LECTRUM 7,5 mg – LECTRUM 3 / ACETATO DE LEUPROLIDA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, ACETATO DE LEUPROLIDA 3,75 mg – ACETATO DE LEUPROLIDA 7,5 mg – ACETATO DE LEUPROLIDA 22,5 mg, los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: IF-2017-35502065-APN-DERM#ANMAT (ROTULO PRIMARIO LECTRUM 3 22,5 mg); IF-2017-35501856-APN-DERM#ANMAT (ROTULO PRIMARIO LECTRUM 3,75 mg); IF-2017-35501770-APN-DERM#ANMAT (ROTULO PRIMARIO LECTRUM 7,5 mg); IF-2017-35501457-APN-DERM#ANMAT (ROTULO SECUNDARIO LECTRUM 3 22,5 mg); IF-2017-35501297-APN-DERM#ANMAT (ROTULO SECUNDARIO LECTRUM 3,75 mg); IF-2017-35501235-APN-DERM#ANMAT (ROTULO SECUNDARIO LECTRUM 7,5 mg); los nuevos proyectos de prospectos obrantes en los documentos: IF-2017-35502506-APN-DERM#ANMAT (LECTRUM 3 22,5 mg); IF-2017-35502285-APN-DERM#ANMAT (LECTRUM 3,75 mg); IF-2017-35502227-APN-DERM#ANMAT (LECTRUM 7,5 mg); los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2017-35502780-APN-DERM#ANMAT (LECTRUM 3 22,5 mg); IF-2017-35502588-APN-DERM#ANMAT (LECTRUM 3,75 mg); IF-2017-35501047-APN-DERM#ANMAT (LECTRUM 7,5 mg).

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.819, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010858-17-2

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.04.04 09:51:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
3071517364
Date: 2018.04.04 09:51:41 -03'00'



SANDOZ A Novartis
Division



Lectrum® 3 22,5 mg
Acetato de leuprolida
Inyectable liofilizado
Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula

Cada frasco ampolla contiene:
Acetato de leuprolida 22,5 mg.
Excipientes: c.s.

Conservar a temperatura inferior a 25°C, protegido de la luz y no congelar.

E.M.A.M.S. Certificado N° 48.819.

Lote:

Vto.:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 12101
Apoderado

IF-2017-35502065-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-35502065-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Diciembre de 2017

Referencia: rótulo primario lectrum 3 22,5 mg 10858-17-2 Certif 48819.pdf

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2017.12.28 16:14:11 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2017.12.28 16:14:14 -03'00'

 **NOVARTIS**

SANDOZ A Novartis
Division



Lectrum® 3,75 mg
Acetato de leuprolida
Inyectable liofilizado
Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula

Cada frasco ampolla contiene:
Acetato de leuprolida 3,75 mg.
Excipientes: c.s.

Conservar a temperatura inferior a 25°C, protegido de la luz y no congelar.

E.M.A.M.S. Certificado N° 48.819.

Lote:

Vto.:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15101
Apoderado

IF-2017-35501856-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-35501856-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Diciembre de 2017

Referencia: rótulo primario Lectrum 3,75 mg 10858-17-2 Certif 48819

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.28 16:13:43 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.28 16:13:47 -03'00'



SANDOZ A Novartis
Division



Lectrum® 7,5 mg
Acetato de leuprolida
Inyectable liofilizado
Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula

Cada frasco ampolla contiene:
Acetato de leuprolida 7,5 mg.
Excipientes: c.s.

Conservar a temperatura inferior a 25°C, protegido de la luz y no congelar.

E.M.A.M.S. Certificado N° 48.819.

Lote:
Vto.:

N

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Maurizio
IF-2017-35501770-CA-PN-DE-RE-REG-ANM-45101
Codirector Técnico ANM 45101
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-35501770-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Diciembre de 2017

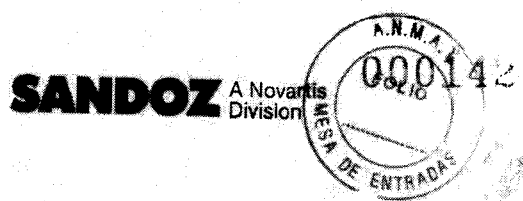
Referencia: rótulo primario Lectrum 7,5 mg 10858-17-2 Certif 48819

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.28 16:13:30 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.28 16:13:35 -03'00'



Lectrum® 3 22,5 mg
Acetato de leuprolida
Inyectable liofilizado
Industria Argentina
Venta bajo receta

Contenido: 1 Frasco ampolla con liofilizado + 1 ampolla de disolvente con kit

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:
Acetato de leuprolida 22,5 mg.
Excipientes: Gelatina, PLGA, manitol, c.s.

Cada ampolla de disolvente contiene:
Carboximetilcelulosa sódica, manitol, polisorbato 80, agua para inyectables, c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura inferior a 25°C, protegido de la luz y no congelar.
Mantener el producto en su empaque hasta su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.819.

Elaborado en:
Ruta Nacional 12, Km 452, (3107). Colonia Avellaneda, Paraná. Entre Ríos, Argentina

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:
0800-555-2246 (OPCION 2).

Lote:
Vto.:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gta. de Asuntos Regulatorios
IF-2017-35501457-ABN-DE-RE-MA-1
Apostado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-35501457-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Diciembre de 2017

Referencia: rötulo secundario Lectrum 3 22,5 mg 10858-17-2 Certif 48819

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

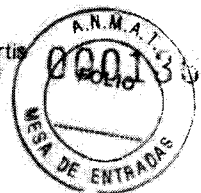
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.28 16:12:52 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.28 16:12:53 -03'00'



SANDOZ A Novartis
Division



Lectrum® 3,75 mg
Acetato de leuprolida

Inyectable liofilizado

Industria Argentina

Venta bajo receta

Contenido: 1 Frasco ampolla con liofilizado + 1 ampolla de disolvente con kit

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:

Acetato de leuprolida 3,75 mg.

Excipientes: Gelatina, PLGA, manitol, c.s.

Cada ampolla de disolvente contiene:

Carboximetilcelulosa sódica, manitol, polisorbato 80, agua para inyectables, c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura inferior a 25°C, protegido de la luz y no congelar.

Mantener el producto en su empaque hasta su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.819.

Elaborado en:

Ruta Nacional 12, Km 452, (3107). Colonia Avellaneda, Paraná. Entre Ríos, Argentina

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:

0800-555-2246 (OPCION 2).

Lote:

Vto.:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico – M.N. 15101

IF-2017-35501297-APN-~~49742-010~~DERM/FANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-35501297-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Diciembre de 2017

Referencia: rótulo secundario Lectrum 3,75 mg 10858-17-2 Certif 48819

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.28 16:12:32 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.28 16:12:34 -03'00'



SANDOZ A Novartis
Division



Lectrum® 7,5 mg
Acetato de leuprolida

Inyectable liofilizado

Industria Argentina

Venta bajo receta

Contenido: 1 Frasco ampolla con liofilizado + 1 ampolla de disolvente con kit

Fórmula:

Cada frasco ampolla contiene:

Acetato de leuprolida 7,5 mg.

Excipientes: Gelatina, PLGA, manitol, c.s.

Cada ampolla de disolvente contiene:

Carboximetilcelulosa sódica, manitol, polisorbato 80, agua para inyectables, c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura inferior a 25°C, protegido de la luz y no congelar.

Mantener el producto en su empaque hasta su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.819.

Elaborado en:

Ruta Nacional 12, Km 452, (3107). Colonia Avellaneda, Paraná. Entre Ríos, Argentina

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncio – Químico, Farmacéutico.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:

0800-555-2246 (OPCION 2).

Lote:

Vto.:

Novartis Argentina S.A.

Farm. Paola Mauricio

Cte. de Asuntos Regulatorios

IF-2017-3550236-01-PN-DE-MA-13101

Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-35501235-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Diciembre de 2017

Referencia: rótulo secundario Lectrum 7,5 mg 10858-17-2 Certif 48819

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

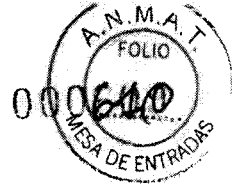
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.28 16:12:21 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.28 16:12:22 -03'00'



SANDOZ A Novartis
Division



PROYECTO DE PROSPECTO

Lectrum® 3

Acetato de leuprolida 22,5 mg

Inyectable liofilizado

Industria Argentina - Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de Lectrum 3 contiene:

Acetato de leuprolida..... 22,5 mg.

Excipientes: Gelatina 2,00 mg; ácido poliláctico 210,00 mg; manitol 40,00 mg.

Cada ampolla de disolvente contiene:

Carboximetilcelulosa sódica 10,0 mg; manitol 100,0 mg; polisorbato 80 2,0 mg; agua para inyectables c.s.p. 2,0 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, agente antiendometriótico, antineoplásico, inhibidor de gonadotropina.

Código ATC: L02AE02.

INDICACIONES

Tratamiento del carcinoma de próstata: la leuprolida está indicada para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado.

CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endócrina, hormonas y agentes relacionados, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina.

Propiedades farmacodinámicas

El acetato de leuprolida es un análogo noapeptídico sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH o LH-RH) que ocurre naturalmente. El análogo posee una mayor potencia que la hormona natural. El nombre químico es acetato de 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolinamida (sal).

El acetato de leuprolida, un agonista de LH-RH, actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropina cuando se administra continuamente y en dosis terapéuticas. Los estudios en animales y humanos indican que después de una estimulación inicial de gonadotropinas, la administración crónica de acetato de leuprolida da como resultado la supresión de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Este efecto es reversible al suspender el tratamiento. La administración de acetato de leuprolida ha dado como resultado la inhibición del crecimiento de ciertos tumores dependientes de hormonas (tumores prostáticos en ratas macho Noble y Dunning y tumores mamarios inducidos por DMBA en ratas hembra), así como la atrofia de los órganos reproductores.

1/10

Novartis Argentina S.A.
IF-2017-35302506-APN-DERM#ANMAT
Fam. Paula Marín
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 13101
Apoderado

En humanos, la administración subcutánea de dosis únicas diarias de acetato de leuprolida da lugar a un aumento inicial de los niveles circulantes de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculo estimulante (FSH) lo que conduce a un aumento transitorio de los niveles de esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en varones, y estrona y estradiol en mujeres pre menopáusicas). Sin embargo, la administración diaria continua de acetato de leuprolida da como resultado niveles disminuidos de LH y FSH. En los hombres, la testosterona se reduce a los niveles de castración. En las mujeres premenopáusicas, los estrógenos se reducen a los niveles posmenopáusicos. Estas disminuciones se producen dentro de dos a cuatro semanas después del inicio del tratamiento, y los niveles de castración de testosterona en pacientes con cáncer de próstata se han demostrado por períodos de hasta cinco años. El acetato de leuprolida no es activo cuando se administra por vía oral.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se estima que la biodisponibilidad después de la inyección intramuscular de la formulación es de alrededor del 90%.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario en hombres sanos luego de una dosis intravenosa única en voluntarios masculinos, fue de 27 l. La unión a proteínas plasmáticas es moderada (46%). En humanos, el metabolismo, distribución y excreción de leuprolida no fueron totalmente determinados.

La farmacocinética de leuprolida en pacientes con disfunción hepática y renal no fue determinada. Las concentraciones séricas máximas alcanzadas un mes después de una sola administración de acetato de leuprolida en pacientes con cáncer de próstata, en dosis de 3,75 mg o 7,5 mg, por vía subcutánea o intramuscular, fueron 0,7 ng/ml y 1,0 ng/ml respectivamente. La concentración plasmática máxima de leuprolida después de una inyección de acetato de leuprolida 7,5 mg en pacientes adultos fue casi 20 ng/ml en 4 horas, disminuyendo a 0,36 ng/ml en 4 semanas. No hay evidencia de acumulación de sustancia activa en el cuerpo.

Biotransformación

El acetato de leuprolida se metaboliza a péptidos inactivos más pequeños: Metabolito 1 (una pentapeptidina), Metabolitos II y III (tripéptidos) y Metabolito IV (un dipéptido).

En voluntarios sanos, la vida media es de aproximadamente 3 hs luego de una dosis intravenosa de 1 mg.

Excreción

Después de la administración de una suspensión de 3,75 mg a 3 pacientes, menos del 5% de la dosis se recuperó como droga sin metabolizar y metabolito I en la orina.

Poblaciones especiales

La farmacocinética del medicamento en pacientes con falla renal y hepática no ha sido determinada.

Interacciones con drogas

No se realizaron estudios de farmacocinética droga-droga con acetato de leuprolida. Sin embargo, como el acetato de leuprolida es un péptido que es metabolizado principalmente por peptidasa y



no por enzimas del citocromo p-450 como se indica en estudios específicos, y el medicamento solo se une en un 46% a proteínas plasmáticas, no se espera que ocurran interacciones con otras drogas.

POSOLÓGIA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología:

LECTRUM®, Liofilizado Inyectable debe ser administrado bajo la supervisión de un médico. Las dosis recomendadas mensuales son las siguientes:

Dosis usual para adultos:

- Carcinoma de próstata: según criterio médico.
- intramuscular, 22,5 mg una vez cada tres meses.

Uso en pacientes de edad avanzada

No existen recomendaciones especiales para el uso de leuprolida en cáncer de próstata en pacientes de edad avanzada. En este caso, el medicamento es frecuentemente utilizado en esta población.

El uso de leuprolida en patologías ginecológicas no está justificado en pacientes de edad avanzada, dado que las pacientes ya se encuentran en la postmenopausia.

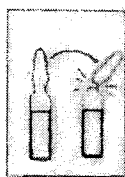
La ocurrencia de problemas geriátricos específicos que limiten el uso de leuprolida es inesperada en pacientes de edad avanzada.

Forma de administración:

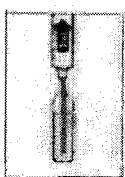
Cada frasco ampolla de microesferas liofilizadas de Lectrum®, de 22,5 mg se reconstituye con 1,5 ml de disolvente. Agitar bien hasta suspensión homogénea de aspecto lechoso. Emplear una aguja 22 G 1½ (40/70).

Instrucciones de uso:

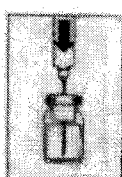
- 1- Verificar que todo el contenido de la ampolla de disolvente este en el cuerpo de la ampolla. Presionar hasta romper el cuello de la ampolla. (A)
- 2- Con la aguja y jeringa que provee el kit, extraer 1,5 ml de disolvente. Desechar el resto. (B)
- 3- Retirar la tapa de plástico del frasco ampolla e inyectar el disolvente dentro del frasco. (C)
- 4- Agitar el frasco ampolla de manera de obtener una suspensión uniforme de aspecto lechoso. (D)
- 5- Extraer todo el contenido del frasco ampolla inclinando levemente el frasco ampolla y colocando el bisel de la aguja en el fondo del mismo. No invertir el frasco ampolla. (E)
- 6- Desinfectar la piel donde va a ser aplicada la inyección e inyectar el contenido de la jeringa utilizando la segunda aguja que provee el kit.



A



B



C



D



E

Estabilidad: debido a que la leuprolida liofilizada y el disolvente, no contienen conservantes, la suspensión reconstituida debe ser usada inmediatamente después de la preparación y toda porción no usada debe ser desechada.

**PRECAUCIONES****Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de interacción droga-droga.

Carcinogénesis y mutagénesis

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a dos años en ratas y ratones. En ratas, se observó un aumento de la hiperplasia hipofisaria benigna y de los adenomas hipofisarios benignos en 24 meses cuando el fármaco se administró por vía subcutánea a dosis diarias elevadas (0,6 a 4 mg / kg). Hubo un aumento significativo, pero no relacionado con la dosis, de adenomas de células de islote pancreáticos en mujeres y de adenomas de células intersticiales testiculares en varones (mayor incidencia en el grupo de dosis baja). En ratones no se observaron anomalías pituitarias a una dosis tan alta como 60 mg/kg durante dos años. Los pacientes han sido tratados con acetato de leuprolida durante un máximo de tres años con dosis de hasta 10 mg/día y durante dos años con dosis tan altas como 20 mg/día sin anomalías pituitarias demostrables.

Se han realizado estudios de mutagenicidad con acetato de leuprolida utilizando sistemas bacterianos y de mamíferos. Estos estudios no proporcionaron evidencia de potencial mutagénico.

Los estudios clínicos y farmacológicos en adultos (≥ 18 años) con acetato de leuprolida y análogos similares han demostrado una reversibilidad total de la supresión de la fertilidad cuando el medicamento se suspende después de una administración continua durante periodos de hasta 24 semanas. Sin embargo, no se han realizado estudios clínicos con acetato de leuprolida para evaluar la reversibilidad de la supresión de la fertilidad.

Embarazo

La leuprolida puede causar daño fetal cuando es administrada a una mujer embarazada.

La formulación mensual de leuprolida causó toxicidad embriofetal en animales a dosis menores a las humanas basadas en la superficie del cuerpo utilizando una dosis diaria estimada.

Los cambios hormonales esperados que ocurren con el tratamiento con leuprolida aumentan el riesgo de pérdida de embarazo y daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

La leuprolida está contraindicada en mujeres que están embarazadas.

Si el medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando el medicamento, advertirla del potencial daño al feto y del riesgo potencial de pérdida de embarazo.

Leuprolida no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción, se debe usar un método no hormonal de anticoncepción.

Se observaron anomalías fetales importantes en conejos después de una única administración de la formulación mensual de leuprolida al día 6 del embarazo a dosis de 0,00024, 0,0024 y 0,024 mg / kg (aproximadamente 1/1600 a 1/16 de la dosis humana basada en la superficie corporal utilizando una dosis diaria estimada en animales y humanos). Dado que se utilizó una formulación de depósito en el estudio, se esperaba una exposición sostenida a leuprolida durante todo el periodo de organogénesis y al final de la gestación. Estudios similares en ratas no demostraron un aumento en las malformaciones fetales, sin embargo, hubo aumento de la mortalidad fetal y disminución del

peso fetal con las dos dosis más altas de la formulación mensual de leuprolida en conejos y con la dosis más alta (0.024 mg / kg) en ratas.

Lactancia

La leuprolida no está indicada para su uso en madres lactantes. No se sabe si la leuprolida se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en lactantes hijos de madres que reciben leuprolida, debe decidirse suspender la lactancia o suspender el medicamento teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Infertilidad

En base a estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, leuprolida puede reducir la fertilidad. No hay datos en seres humanos relacionados con la fertilidad masculina después del tratamiento con leuprolida. En estudios en animales, la administración de leuprolida a ratas como una formulación de depósito mensual causó atrofia de los órganos reproductores y supresión de la función reproductora. Estos cambios fueron reversibles al cesar el tratamiento.

ADVERTENCIAS

Reacción de exacerbación tumoral

Inicialmente, la leuprolida, como otros agonistas de GnRH, causa aumentos en los niveles séricos de testosterona de hasta 50% por sobre la línea de base durante las primeras semanas de tratamiento.

Se observaron casos aislados de obstrucción uretral y compresión de la médula espinal, lo que puede contribuir a parálisis con o sin complicaciones fatales. Se puede desarrollar empeoramiento temporario de los síntomas. Un número pequeño de pacientes pueden experimentar un aumento temporario en el dolor de hueso, que puede ser manejado sintomáticamente.

Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o bloqueos del tracto urinario deben ser cuidadosamente monitoreados durante las primeras semanas del tratamiento.

Hiper glucemia y diabetes

Se reportaron casos de hiper glucemia y un aumento del riesgo de desarrollar diabetes en hombres recibiendo agonistas de GnRH. La hiper glucemia puede representar desarrollo de diabetes mellitus o empeoramiento del control de glucemia en pacientes diabéticos. Se debe monitorear la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) periódicamente en pacientes recibiendo un agonista de GnRH y manejar con la práctica actual para el tratamiento de la hiper glucemia o diabetes.

Enfermedades cardiovasculares

Se ha informado de un aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular en asociación con el uso de agonistas de GnRH en hombres. El riesgo parece bajo basado en los odds ratios reportados, y debe ser evaluado cuidadosamente junto con factores de riesgo cardiovascular al determinar un tratamiento para pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes que reciben un agonista de la GnRH deben ser monitoreados para detectar síntomas y signos sugestivos de desarrollo de enfermedad cardiovascular y ser manejados de acuerdo con la práctica clínica actual.

Efecto en el intervalo QT/QTc



5/10





 **NOVARTIS**

SANDOZ A Novartis
Division

La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT/QTc. Los proveedores deben considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógenos superan los riesgos potenciales en pacientes con síndrome QT largo congénito, insuficiencia cardiaca congestiva, anomalías electrolíticas frecuentes y en pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Las anomalías electrolíticas deben ser corregidas. Considerar la monitorización periódica de electrocardiogramas y electrolitos.

Convulsiones

Se han observado informes postcomercialización de convulsiones en pacientes tratados con acetato de leuprolida.

Estos incluyeron pacientes con antecedentes de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos concomitantes que se han asociado con convulsiones como bupropión e ISRS. También se han notificado convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas anteriormente.

Cáncer de próstata

Los pacientes recibiendo un agonista de GnRH que experimentan convulsiones deben ser tratados de acuerdo a la práctica actual.

Pruebas de laboratorio

Monitorear los niveles séricos de testosterona después de la inyección de leuprolida 7,5 mg para la administración de 1 mes, 22,5 mg para la administración de 3 meses, 30 mg para la administración de 4 meses o 45 mg para la administración de 6 meses. En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron por encima de la línea de base, y luego disminuyeron a partir de entonces a niveles de castración (<50 ng / dl) en cuatro semanas.

La administración de leuprolida en dosis terapéuticas da lugar a la supresión del sistema pituitario-gonadal. Normalmente, la función normal se restaura dentro de los tres meses posteriores al abandono del tratamiento. Debido a la supresión del sistema pituitario-gonadal por la leuprolida, las pruebas diagnósticas de las funciones gonadotrópicas y gonadales de la pituitaria realizadas durante el tratamiento y hasta tres meses después de la interrupción de la leuprolida pueden verse afectadas.

Interacciones con drogas/pruebas de laboratorio

La administración de leuprolida en dosis terapéutica produce la supresión del sistema pituitario-gonadal. Por eso, las pruebas diagnósticas de la función gonadotrópica y gonadal realizadas durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la discontinuación de leuprolida pueden ser afectadas. La función normal pituitaria-gonadal usualmente se restaura dentro de los seis meses de la discontinuación del tratamiento con leuprolida.

CONTRAINDICACIONES

Lectrum se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a agonistas de GnRH o cualquiera de los excipientes.

Se reportaron casos de reacciones anafilácticas a agonistas de GnRH en la literatura médica.

Embarazo

La leuprolida puede causar daño fetal cuando es administrada a mujeres embarazadas.

6/10

IF-2017-36502506-ARN-DE#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15101
Apoderado

Cáncer de próstata

Los cambios hormonales esperados que ocurren por el tratamiento con leuprolida aumentan el riesgo de pérdida de embarazo y daño fetal. La leuprolida está contraindicada en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Si el medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras lo está tomando, la paciente debe ser advertida de los riesgos potenciales sobre el feto.

EFFECTOS ADVERSOS
Cáncer de próstata

En la mayoría de los pacientes tratados con acetato de leuprolida, los niveles de testosterona aumentaron por encima de los valores basales durante la primera semana, posteriormente disminuyeron a la de línea de base o valores inferiores al final de la segunda semana de tratamiento.

La exacerbación potencial de los signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento es una preocupación en pacientes con metástasis vertebrales y/o obstrucción urinaria o hematuria que, si resulta agravada, puede conducir a problemas neurológicos como debilidad temporal y/o parestesia de los miembros inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios.

En estudios clínicos, las reacciones adversas siguientes ocurren en un 5% o más de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida:

- | | |
|---|--|
| - Aparato cardiovascular: | edema |
| - Aparato digestivo: | nausea, vómito |
| - Sistema endocrino: | disminución del tamaño de los testículos*,
sofocos*, sudoración*, impotencia* |
| - Sistema nervioso central/ periférico: | dolor generalizado |
| - Aparato respiratorio: | disnea |
| - Misceláneos: | astenia |

En estos mismos estudios, se reportaron las siguientes reacciones adversas en menos de 5% de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida:

- | | |
|---|---|
| - Aparato cardiovascular: | angina, arritmia cardíaca |
| - Aparato digestivo: | anorexia, diarrea |
| - Sistema endócrino: | ginecomastia, disminución de la libido |
| - Sistema musculo-esquelético: | dolor óseo, mialgia |
| - Sistema nervioso central/ periférico: | parestesia, insomnio |
| - Aparato respiratorio: | hemoptisis |
| - Sistema cutáneo: | dermatitis, reacciones locales de la piel,
crecimiento del pelo |
| - Aparato urogenital: | disuria, polaquiuria, urgencia urinaria, dolor
testicular |
| - Misceláneos: | diabetes, fiebre, escalofríos, nódulos duros en
la orofaringe, aumento del calcio sérico,
aumento de peso, aumento del ácido úrico
sérico. Se han reportado reacciones en el sitio
de inyección, incluyendo dolor, inflamación,
absceso estéril, induración y hematoma |

7/10

* Efectos fisiológicos de la disminución de la testosterona

Efectos adversos adicionales

Aparato cardiovascular:

insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, cambios en el ECG/isquemia, infarto de miocardio, soplo, flebitis/trombosis, embolia pulmonar, episodio isquémico transitorio, prolongación del intervalo QT, bradicardia, várices

- Aparato digestivo:

constipación, disfagia, alteraciones gastrointestinales y sangrado, disfunción hepática, úlcera péptica, pólipos rectales, eructos, abdomen alargado, úlcera duodenal, aumento del apetito, sed/boca seca

- Aparato respiratorio:

tos, roce pleural, fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, cambios respiratorios, congestión de los senos nasales, enfisema, hemoptosis, edema pulmonar, aumento de esputo, epistaxis, faringitis, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial

- Desorden hepatobiliar

lesión hepática seria inducida por drogas

- Sistema endócrino:

dolor de las mamas o sensibilidad, aumento de la libido, aumento del tamaño de la tiroides

- Sangre y sistema linfático:

anemia, disminución del número de glóbulos blancos

- Sistema musculo-esquelético:

síntomas similares a tenosinovitis, espondilitis anquilosante, dolor en las articulaciones, fibrosis pélvica

- Sistema nervioso central/periférico:

ansiedad, neuropatía periférica, fracturas/parálisis espinal, visión borrosa, mareos, alteraciones en la vista y el gusto, letargo, alteraciones de la memoria, cambios de ánimo, lentitud, síncope/pérdida de la conciencia, agitación, desordenes neuromusculares, alucinaciones, hipostesia, nerviosismo, ambliopía, ojos secos, tinnitus

- Sistema cutáneo:

exantema, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, carcinoma de piel/oído, sequedad en la piel, equimosis, pérdida de cabello, prurito, lesiones y pigmentación de la piel, desordenes del cabello

- Aparato urogenital:

dolor prostático, espasmos de la vejiga, incontinencia, aumento del volumen del pene, obstrucción urinaria, infección del tracto urinario, desorden urinario, balanitis, agrandamiento del busto, desorden del pene, desorden de los testículos

- Misceláneos:

Hipoglucemia, depresión,

8/10



infección/inflamación, cambios oftalmológicos, tumores (hueso temporal) y casos aislados de anafilaxia, celulitis, neoplasma, reacciones del sitio de inyección, linfodema, deshidratación

Al igual que con otros medicamentos de esta clase, han sido reportados cambios de ánimo incluyendo depresión. Ha habido muy raramente reportes de ideas e intento de suicidio. Muchos, pero no todos estos pacientes tenían historial de depresión u otras enfermedades psiquiátricas. Se reportaron raramente síntomas consistentes con un proceso asmático o anafilactoide (radio de incidencia de aproximadamente 0,002%)

Cambios en la densidad ósea

Se reportó en la literatura médica disminución en la densidad ósea en hombres que habían tenido una orquiectomía o que fueron tratados con un análogo de agonista de GnRH. En un estudio clínico, 25 hombres con cáncer de próstata, 12 de los cuales habían sido tratados previamente con leuprolida por al menos 6 meses, se hicieron estudios de densidad ósea como resultado del dolor. El grupo tratado con leuprolida tuvo resultados más bajos de densidad ósea que el grupo control no tratado. Se puede anticipar que largos períodos de castración médica en hombres van a tener efectos en la densidad ósea.

Se reportaron individual y colectivamente síntomas consistentes con fibromialgia (por ejemplo dolor en músculo y articulaciones, dolores de cabeza, desordenes del sueño, distrés gastrointestinal y falta de aire).

Anomalías de laboratorio

Leuprolida administración de un mes

Se observaron anomalías en ciertos parámetros, pero su relación con el tratamiento con medicamentos es difícil de evaluar en esta población. En la visita final se registraron: $\geq 5\%$ de los pacientes: disminución de la albúmina, disminución de la hemoglobina / hematocrito, disminución de la fosfatasa ácida prostática, disminución de la proteína total, disminución de gravedad específica de la orina, hiperglucemia, hiperuricemia, aumento del BUN, aumento de la creatinina y aumento de las pruebas de función hepática (AST, LDH), aumento del fósforo, aumento de plaquetas, aumento de la fosfatasa ácida prostática, aumento del colesterol total, aumento de la densidad urinaria, leucopenia.

Leuprolida administración de tres meses

Se observaron anomalías de ciertos parámetros, pero son difíciles de evaluar en esta población. Se registraron en $\geq 5\%$ de los pacientes: aumento de BUN, hiperglucemia, hiperlipidemia (colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos), hiperfosfatemia, pruebas anormales de la función hepática, PT aumentado, PTT aumentado. Otras anomalías de laboratorio reportadas fueron: disminución de las plaquetas, disminución del potasio y aumento del recuento de glóbulos blancos.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos

En ratas, la administración subcutánea de una concentración de 100 mg/kg (aproximadamente 4000 veces la dosis estimada en humanos basada en el peso corporal), dio como resultado disnea, disminución en la actividad y rascado excesivo.



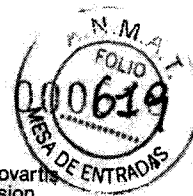
9/10



Novartis Argentina S.A.
IF-2017-35502506-APN-DRM/ANMAT
Farm. Paula Mariani
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15101
Apoderado



SANDOZ A Novartis
Division



En los ensayos clínicos iniciales con inyecciones subcutáneas diarias de acetato de leuprolida, dosis de hasta 20 mg/día durante un máximo de 2 años no causaron reacciones adversas diferentes de las observadas ocurridas cuando se utilizó una dosis de 1 mg/día.

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

PRESENTACION

LECTRUM®3 22,5 mg por 1 frasco ampolla más 1 ampolla conteniendo disolvente, 1 jeringa descartable y 2 agujas 22 G 1½.

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Protegido de la luz y no congelar.

Mantener este producto en su empaque hasta su uso.

Conservado conforme a estas recomendaciones, el producto se mantendrá apropiado para su uso hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.819

Elaborado en:

Ruta Nacional 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda, Paraná, Entre Ríos, Argentina

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz: **0800-555-2246 (OPCION 2)**.

Fecha de última revisión: Junio 2017 (CDS 5/2017). Aprobado por Disposición N° _____

10/10

IF-2017-35501506-APN-Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico – M.N. 13101
Apoderado

página 10 de 10



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-35502506-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Diciembre de 2017

Referencia: prospectos 3 22,5 mg 10858-17-2 Certif 48819

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.28 16:15:15 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.28 16:15:16 -03'00'



SANDOZ A Novartis
Division



PROYECTO DE PROSPECTO

Lectrum® 3,75 mg
Acetato de leuprolida

Inyectable liofilizado
Industria Argentina - Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de Lectrum® 3,75 mg contiene:
Acetato de leuprolida..... 3,75 mg.
Excipientes: Gelatina 0,65 mg; PLGA 33,10 mg; manitol 6,60 mg.

Cada ampolla de disolvente contiene:
Carboximetilcelulosa sódica 7,50 mg; manitol 75,0 mg; polisorbato 80 1,5 mg; agua para inyectables c.s.p. 1,5 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, agente antiendometriótico, antineoplásico, inhibidor de gonadotropina.
Código ATC: L02AE02.

INDICACIONES

Tratamiento de leiomiomas uterinos: la leuprolida está indicada para el tratamiento de leiomiomas uterinos (fibromas uterinos) por un período de seis meses. El tratamiento puede ser prequirúrgico, antes de una miomectomía o histerectomía, o puede proveer alivio sintomático en el período perimenopáusico a aquellas mujeres que no desean someterse a cirugía. La leuprolida administrada junto a un tratamiento con suplemento de hierro está indicada para la mejora hematológica, previa a cirugías en pacientes con anemia causada por fibromas. Debido a que algunos pacientes responden solo a la terapia con suplementos de hierro, antes de iniciar la terapia con leuprolida, debe considerarse un período de prueba de 1 mes de tratamiento con hierro. Si la respuesta al tratamiento con suplemento de hierro es inadecuada debe agregarse al tratamiento la leuprolida.

Tratamiento del carcinoma de próstata: la leuprolida está indicada para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado.

Tratamiento de endometriosis: la leuprolida está indicada para el manejo de endometriosis, incluyendo alivio del dolor y reducción de las lesiones endometrióticas por un período de seis meses. También puede ser utilizada en monoterapia o como un adyuvante del tratamiento quirúrgico.

Tratamiento de la pubertad precoz central: la leuprolida está indicada para el tratamiento de la pubertad precoz central (idiopática o neurogénica) en niños con desarrollo de características sexuales secundarias antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en los niños. La selección de niños adecuados para este tratamiento debe realizarse según los siguientes criterios:

1/18

Novartis Argentina S.A.
IF-2017-35592285-APN-DEMA#ANMAT
Pam. Paula Mauricio
Cte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 15101
Apoderado

- Antes de la iniciación de la terapia con leuprolida, el diagnóstico clínico debe ser confirmado por una respuesta prepuberal a una prueba de estimulación a gonadorelina y por la confirmación de una enfermedad ósea que esté avanzada por lo menos 1 año respecto de la edad cronológica.

- El diagnóstico de PPC también debería ser confirmado previamente mediante la medida de esteroides sexuales séricos, medida, peso y niveles de gonadotropina basal, niveles de esteroides suprarrenales (para descartar hiperplasia suprarrenal congénita), por respuesta a las pruebas de estimulación a gonadorelina, imágenes diagnósticas de cerebro (incluyendo pituitaria e hipotálamo) y realización de exámenes ultrasónicos pélvicos.

CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endócrina, hormonas y agentes relacionados, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina.

Propiedades farmacodinámicas

El acetato de leuprolida es un análogo noapeptídico sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH o LH-RH) que ocurre naturalmente. El análogo posee una mayor potencia que la hormona natural. El nombre químico es acetato de 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolinamida (sal).

El acetato de leuprolida, un agonista de LH-RH, actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropina cuando se administra continuamente y en dosis terapéuticas. Los estudios en animales y humanos indican que después de una estimulación inicial de gonadotropinas, la administración crónica de acetato de leuprolida da como resultado la supresión de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Este efecto es reversible al suspender el tratamiento. La administración de acetato de leuprolida ha dado como resultado la inhibición del crecimiento de ciertos tumores dependientes de hormonas (tumores prostáticos en ratas macho Noble y Dunning y tumores mamarios inducidos por DMBA en ratas hembra), así como la atrofia de los órganos reproductores.

En humanos, la administración subcutánea de dosis únicas diarias de acetato de leuprolida da lugar a un aumento inicial de los niveles circulantes de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculo estimulante (FSH) lo que conduce a un aumento transitorio de los niveles de esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en varones, y estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas). Sin embargo, la administración diaria continua de acetato de leuprolida da como resultado niveles disminuidos de LH y FSH. En los hombres, la testosterona se reduce a los niveles de castración. En las mujeres premenopáusicas, los estrógenos se reducen a los niveles posmenopáusicos. Estas disminuciones se producen dentro de dos a cuatro semanas después del inicio del tratamiento, y los niveles de castración de testosterona en pacientes con cáncer de próstata se han demostrado por períodos de hasta cinco años. El acetato de leuprolida no es activo cuando se administra por vía oral.

Uso ginecológico

Puesto que el estrógeno estimula el crecimiento del tejido uterino o del endometrio, el tratamiento médico con acetato de leuprolida para los fibromas uterinos y endometriosis se basa en detener la producción de estrógeno.

- Fibroma uterino: El leiomioma uterino (fibroma uterino) es un trastorno ginecológico caracterizado por la presencia de tumores benignos de origen del miometrio, el crecimiento de los

cuales se promueve por estrógeno. El estado hipo-estrogénico resultante de la administración de leuprolida 3,75 mg reduce fibromas y disminuye el tamaño del útero y el volumen, eliminando o aliviando los síntomas de dolor pélvico, la menorragia, la presión y el malestar. Se observó una mejora de los niveles de hematocrito y hemoglobina después de la reducción y eliminación de la menorragia.

- Anemia resultante de fibromas uterinos, endometriosis y cáncer de mama: La estimulación inicial de gonadotropinas por la pituitaria anterior es seguida por supresión prolongada. La liberación de gonadotropina por la hipófisis anterior aumenta temporalmente los niveles de estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas. Sin embargo, la administración continua de leuprolida causa una reducción en las concentraciones de estradiol, estrona y progesterona a niveles posmenopáusicas. Como consecuencia de la supresión de la función ovárica, tanto endometrial normal, así como tejidos ectópicos se convierten en inactivos y atróficos, resultando en amenorrea en las mujeres.

- Endometriosis: La etiología de la endometriosis no está clara, aunque hay varias teorías. La causa más probable es la menstruación retrógrada, pero otros orígenes posibles incluyen el trasplante quirúrgico y extensión endometrial directa. El estado hipo-estrogénico que resulta de la administración de leuprolida 3,75 mg provoca cambios atróficos en los tejidos uterinos y endometriales, que permiten que el proceso sea resuelto y que incluyen la reducción de los implantes endometriales, un impedimento para nuevas lesiones y la posible reducción de las adherencias: esto se traducirá en la reducción del dolor y otros síntomas. La supresión de las gonadotropinas pituitarias frecuentemente resulta en la eliminación del ciclo menstrual. Después de interrumpir un ciclo de tratamiento con leuprolida 3,75 mg durante seis meses, el promedio de tiempo de retorno de la menstruación fue de 52 días (rango: 7-183 días). Debido a la esteroidogénesis estrogénica y androgénica se suprime, se evitan los efectos androgénicos presentes con otras terapias.

Pubertad precoz

Se produce una supresión reversible de la liberación de gonadotropina hipofisaria, con una disminución subsiguiente en los niveles de estradiol (E2) o testosterona hasta valores en el intervalo prepuberal.

La estimulación gonadal inicial puede causar sangrado vaginal en las niñas que ya están post-menárquicas al inicio del tratamiento. El sangrado normalmente se detiene cuando el tratamiento continúa.

Se pueden demostrar los siguientes efectos terapéuticos:

- Supresión de los niveles basales y estimulados de gonadotropina a niveles pre-puberales;
- Supresión del aumento prematuro de los niveles hormonales sexuales a niveles prepuberales y detención de la menstruación prematura;
- Arresto / involución del desarrollo puberal somático (estadios de Tanner);
- Mejora / normalización de la relación de edad cronológica a edad ósea;
- Prevención de la aceleración progresiva de la edad ósea;
- Disminución de la velocidad de crecimiento y su normalización;
- Aumento de la altura final.

El resultado del tratamiento es la supresión de la activación prematura patológica del eje hipotálamo-pituitario-gonadal de acuerdo con la edad pre-puberal.

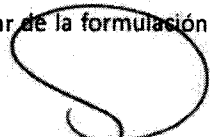
Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Se estima que la biodisponibilidad después de la inyección intramuscular de la formulación es de alrededor del 90%.

M

3/18



Novartis Argentina S.A.
IF-2017-55502283-AP-AD-ANMAT
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15101
Apoderado

Endometriosis: intramuscular, 3,75 mg una vez al mes o 11,25 mg cada 3 meses por una duración máxima de 6 meses.

Dosis usual pediátrica:

Pubertad precoz central:

La dosis de leuprolida para pacientes pediátricos debe ser individualizada para cada niño. La dosis se basa en una proporción de miligramos de leuprolida por kilogramo de peso corporal (mg/kg). Los más jóvenes requieren una dosis mayor, de acuerdo con la proporción mg/kg. Uno o dos meses luego de iniciar el tratamiento, o cuando se necesiten ajustes de dosis, los niños deben ser monitoreados con estudios de estimulación de GnRH, determinación de niveles de esteroides sexuales y el sistema de etapas de Tanner para confirmar una regulación hacia abajo (downregulation). La progresión de la enfermedad ósea debe ser monitoreada cada 6 a 12 meses. Se debe ajustar la dosis hasta que no se observe progresión en la enfermedad mediante parámetros clínicos y/o de laboratorio. En la mayoría de los niños, la primera dosis que resulte en un descenso adecuado, se mantendrá a lo largo de todo el tratamiento. Sin embargo, no existe información suficiente para determinar los ajustes de dosis dado que los pacientes pasan a otras categorías según su peso al haber comenzado el tratamiento siendo muy jóvenes y a dosis muy bajas. Debe revisarse que el descenso se mantiene adecuadamente en estos pacientes cuyo peso puede incrementarse significativamente durante el tratamiento.

Debe considerarse la discontinuación de leuprolida antes de los 11 años en las niñas y 12 años en los niños.

Dosis recomendada inicial:

Intramuscular, 0,3 mg por Kg de peso corporal cada 4 semanas, usando una dosis total mínima de 7,5 mg cada 4 semanas.

Para niños que pesan \leq 25 Kg: intramuscular, 7,5 mg cada 4 semanas.

Para niños que pesan entre 25 a 37,5 Kg: intramuscular, 11,25 mg cada 4 semanas.

Para niños que pesan $>$ 37,5 Kg: intramuscular, 15 mg cada 4 semanas.

Mantenimiento:

La dosis debe ser incrementada como sea necesario por incrementos de 3,75 mg cada 4 semanas, hasta alcanzar una dosis total máxima de 15 mg cada 4 semanas.

Uso en pacientes de edad avanzada

No existen recomendaciones especiales para el uso de leuprolida en cáncer de próstata en pacientes de edad avanzada. En este caso, el medicamento es frecuentemente utilizado en esta población.

El uso de leuprolida en patologías ginecológicas no está justificado en pacientes de edad avanzada, dado que las pacientes ya se encuentran en la postmenopausia.

La ocurrencia de problemas geriátricos específicos que limiten el uso de leuprolida es inesperada en pacientes de edad avanzada.

Uso en pediatría

El uso en niños solamente se justifica para el tratamiento de pubertad precoz.

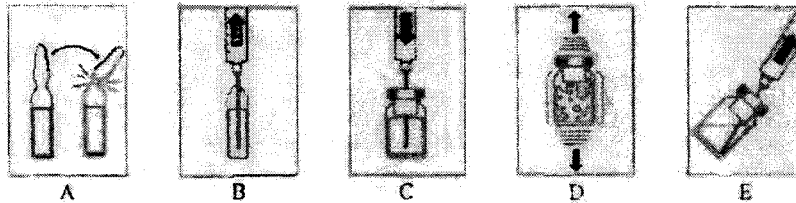
Forma de administración:



Cada frasco ampolla de microesferas liofilizadas de Lectrum de 3,75 mg se reconstituye con 1 ml de disolvente. Agitar bien hasta suspensión homogénea de aspecto lechoso. Emplear una aguja 22G 1½ (40/70).

Instrucciones de uso:

- 1- Verificar que todo el contenido de la ampolla de disolvente esté en el cuerpo de la ampolla. Presionar hasta romper el cuello de la ampolla. (A)
- 2- Con la aguja y jeringa que provee el kit, extraer 1 ml de disolvente. Desechar el resto. (B)
- 3- Retirar la tapa de plástico del frasco ampolla e inyectar el disolvente dentro del frasco. (C)
- 4- Agitar el frasco ampolla de manera de obtener una suspensión uniforme de aspecto lechoso. (D)
- 5- Extraer todo el contenido del frasco ampolla inclinando levemente el frasco ampolla y colocando el bisel de la aguja en el fondo del mismo. No invertir el frasco ampolla. (E)
- 6- Desinfectar la piel donde va a ser aplicada la inyección e inyectar el contenido de la jeringa utilizando la segunda aguja que provee el kit.



Estabilidad: debido a que la leuprolida liofilizada y el disolvente, no contienen conservantes, la suspensión reconstituida debe ser usada inmediatamente después de la preparación y toda porción no usada debe ser desechada.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de interacción droga-droga.

Carcinogénesis y mutagénesis

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a dos años en ratas y ratones. En ratas, se observó un aumento de la hiperplasia hipofisaria benigna y de los adenomas hipofisarios benignos en 24 meses cuando el fármaco se administró por vía subcutánea a dosis diarias elevadas (0,6 a 4 mg / kg). Hubo un aumento significativo, pero no relacionado con la dosis, de adenomas de células de islote pancreáticos en mujeres y de adenomas de células intersticiales testiculares en varones (mayor incidencia en el grupo de dosis baja). En ratones no se observaron anomalías pituitarias a una dosis tan alta como 60 mg/kg durante dos años. Los pacientes han sido tratados con acetato de leuprolida durante un máximo de tres años con dosis de hasta 10 mg/día y durante dos años con dosis tan altas como 20 mg/día sin anomalías pituitarias demostrables.

Se han realizado estudios de mutagenicidad con acetato de leuprolida utilizando sistemas bacterianos y de mamíferos. Estos estudios no proporcionaron evidencia de potencial mutagénico.

Los estudios clínicos y farmacológicos en adultos (≥ 18 años) con acetato de leuprolida y análogos similares han demostrado una reversibilidad total de la supresión de la fertilidad cuando el medicamento se suspende después de una administración continua durante periodos de hasta 24



semanas. Sin embargo, no se han realizado estudios clínicos con acetato de leuprolida para evaluar la reversibilidad de la supresión de la fertilidad.

Embarazo

La leuprolida puede causar daño fetal cuando es administrada a una mujer embarazada.

La formulación mensual de leuprolida causó toxicidad embriofetal en animales a dosis menores a las humanas basadas en la superficie del cuerpo utilizando una dosis diaria estimada.

Los cambios hormonales esperados que ocurren con el tratamiento con leuprolida aumentan el riesgo de pérdida de embarazo y daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

La leuprolida está contraindicada en mujeres que están embarazadas.

Si el medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando el medicamento, advertirla del potencial daño al feto y del riesgo potencial de pérdida de embarazo.

Leuprolida no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción, se debe usar un método no hormonal de anticoncepción.

Se observaron anomalías fetales importantes en conejos después de una única administración de la formulación mensual de leuprolida al día 6 del embarazo a dosis de 0,00024, 0,0024 y 0,024 mg / kg (aproximadamente 1/1600 a 1/16 de la dosis humana basada en la superficie corporal utilizando una dosis diaria estimada en animales y humanos). Dado que se utilizó una formulación de depósito en el estudio, se esperaba una exposición sostenida a leuprolida durante todo el periodo de organogénesis y al final de la gestación. Estudios similares en ratas no demostraron un aumento en las malformaciones fetales, sin embargo, hubo aumento de la mortalidad fetal y disminución del peso fetal con las dos dosis más altas de la formulación mensual de leuprolida en conejos y con la dosis más alta (0.024 mg / kg) en ratas.

Lactancia

La leuprolida no está indicada para su uso en madres lactantes. No se sabe si la leuprolida se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en lactantes hijos de madres que reciben leuprolida, debe decidirse suspender la lactancia o suspender el medicamento teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Infertilidad

En base a estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, leuprolida puede reducir la fertilidad. No hay datos en seres humanos relacionados con la fertilidad masculina después del tratamiento con leuprolida. En estudios en animales, la administración de leuprolida a ratas como una formulación de depósito mensual causó atrofia de los órganos reproductores y supresión de la función reproductora. Estos cambios fueron reversibles al cesar el tratamiento.

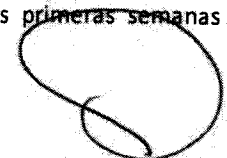
ADVERTENCIAS

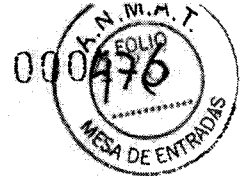
Reacción de exacerbación tumoral

Inicialmente, la leuprolida, como otros agonistas de GnRH, causa aumentos en los niveles séricos de testosterona de hasta 50% por sobre la línea de base durante las primeras semanas de tratamiento.



7/18





Se observaron casos aislados de obstrucción uretral y compresión de la médula espinal, lo que puede contribuir a parálisis con o sin complicaciones fatales. Se puede desarrollar empeoramiento temporario de los síntomas. Un número pequeño de pacientes pueden experimentar un aumento temporario en el dolor de hueso, que puede ser manejado sintomáticamente.

Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o bloqueos del tracto urinario deben ser cuidadosamente monitoreados durante las primeras semanas del tratamiento.

Hiper glucemia y diabetes

Se reportaron casos de hiper glucemia y un aumento del riesgo de desarrollar diabetes en hombres recibiendo agonistas de GnRH. La hiper glucemia puede representar desarrollo de diabetes mellitus o empeoramiento del control de glucemia en pacientes diabéticos. Se debe monitorear la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) periódicamente en pacientes recibiendo un agonista de GnRH y manejar con la práctica actual para el tratamiento de la hiper glucemia o diabetes.

Enfermedades cardiovasculares

Se ha informado de un aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita cardiaca y accidente cerebrovascular en asociación con el uso de agonistas de GnRH en hombres. El riesgo parece bajo basado en los odds ratios reportados, y debe ser evaluado cuidadosamente junto con factores de riesgo cardiovascular al determinar un tratamiento para pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes que reciben un agonista de la GnRH deben ser monitoreados para detectar síntomas y signos sugestivos de desarrollo de enfermedad cardiovascular y ser manejados de acuerdo con la práctica clínica actual.

Efecto en el intervalo QT/QTc

La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT/QTc. Los proveedores deben considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógenos superan los riesgos potenciales en pacientes con síndrome QT largo congénito, insuficiencia cardiaca congestiva, anomalías electrolíticas frecuentes y en pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Las anomalías electrolíticas deben ser corregidas. Considerar la monitorización periódica de electrocardiogramas y electrolitos.

Convulsiones

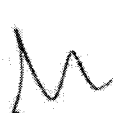
Se han observado informes postcomercialización de convulsiones en pacientes tratados con acetato de leuprolida.

Estos incluyeron pacientes con antecedentes de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos concomitantes que se han asociado con convulsiones como bupropión e ISRS. También se han notificado convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas anteriormente.

Cáncer de próstata

Los pacientes recibiendo un agonista de GnRH que experimentan convulsiones deben ser tratados de acuerdo a la práctica actual.

Pruebas de laboratorio





Monitorear los niveles séricos de testosterona después de la inyección de leuprolida 7,5 mg para la administración de 1 mes, 22,5 mg para la administración de 3 meses, 30 mg para la administración de 4 meses o 45 mg para la administración de 6 meses. En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron por encima de la línea de base, y luego disminuyeron a partir de entonces a niveles de castración (<50 ng / dl) en cuatro semanas.

La administración de leuprolida en dosis terapéuticas da lugar a la supresión del sistema pituitario-gonadal. Normalmente, la función normal se restaura dentro de los tres meses posteriores al abandono del tratamiento. Debido a la supresión del sistema pituitario-gonadal por la leuprolida, las pruebas diagnósticas de las funciones gonadotrópicas y gonadales de la pituitaria realizadas durante el tratamiento y hasta tres meses después de la interrupción de la leuprolida pueden verse afectadas.

Pubertad precoz

Aumento inicial de gonadotropinas y esteroides sexuales

Durante la primera fase de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales se elevan por encima de la línea de base debido al efecto estimulador inicial del medicamento. Por lo tanto, puede observarse un aumento de los signos y síntomas clínicos de la pubertad.

Monitoreo y pruebas de laboratorio

Se debe monitorear la respuesta a la leuprolida para la administración de 1 mes con una prueba de estimulación GnRH, LH basal o concentración sérica de los niveles de esteroides sexuales comenzando 1-2 meses después del inicio del tratamiento, con dosis cambiantes o potencialmente durante el tratamiento para confirmar el mantenimiento de eficacia. La medición de la edad ósea para el avance debe hacerse cada 6-12 meses.

La respuesta a la leuprolida para la administración de 3 meses se debe monitorear con una prueba de estimulación GnRH, LH basal o concentración sérica de los niveles de esteroides sexuales en los meses 2-3, 6 y más adelante según se juzgue clínicamente apropiado, para asegurar una supresión adecuada. Además, la altura (para el cálculo de la tasa de crecimiento) y la edad ósea deben evaluarse cada 6-12 meses.

Una vez que se ha establecido una dosis terapéutica, los niveles de gonadotropina y esteroides sexuales disminuirán hasta niveles prepuberales. Las gonadotropinas y/o los esteroides sexuales pueden aumentar o subir por encima de los niveles prepuberales si la dosis es inadecuada. El incumplimiento del régimen del medicamento o la dosificación inadecuada puede resultar en un control inadecuado del proceso puberal con gonadotropinas y/o esteroides sexuales aumentando por encima de los niveles prepuberales.

Interacciones con drogas/pruebas de laboratorio

La administración de leuprolida en dosis terapéutica produce la supresión del sistema pituitario-gonadal. Por eso, las pruebas diagnósticas de la función gonadotrópica y gonadal realizadas durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la discontinuación de leuprolida pueden ser afectadas.

La función normal pituitaria-gonadal usualmente se restaura dentro de los seis meses de la discontinuación del tratamiento con leuprolida.

Uso ginecológico

9/18

Novartis Argentina S.A.IF-2017-3502854-ANMAT
Gte. de Asuntos Regulatorios
Gerente Técnico - M.N. 10101
Apoderado



Durante la fase inicial de la terapia, los esteroides sexuales aumentan por encima de los valores basales debido a los efectos fisiológicos de la medicación. Por lo tanto, se puede observar un aumento de los signos y síntomas clínicos durante los primeros días de la terapia. Sin embargo estos desaparecerán con el tratamiento continuado en las dosis apropiadas.

La pérdida de masa ósea se puede producir cuando un medicamento provoca un estado hipoestrogénico, de manera similar a lo que ocurre en la menopausia natural. La pérdida de masa ósea puede ser reversible después de la conclusión de un período de tratamiento de 6 meses. Sin embargo, no hay datos disponibles del uso de acetato de leuprolida en mujeres durante un período más largo.

Se recomienda una prueba de embarazo para las mujeres en edad fértil si no se comienza el tratamiento durante la menstruación, o en pacientes con ciclos irregulares o si se demora el plan de dosis.

La administración regular cada 4 semanas de una inyección de 3,75 mg de leuprolida, produce constantemente una amenorrea hipogonadotrófica. La ocurrencia de metrorragias en el curso del tratamiento es anormal; esto debe conducir a la verificación de la tasa de estradiol plasmático y, si éste es inferior a 50 mg/ml, a la investigación de eventuales lesiones orgánicas asociadas.

En el caso de los fibromas uterinos, es obligatorio confirmar el diagnóstico de los miomas y excluir masa ovárica, ya sea visualmente por laparoscopia o por ecografía u otras técnicas de investigación, según proceda, antes de instituir la terapia con leuprolida.

CONTRAINDICACIONES

Lectrum se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a agonistas de GnRH o cualquiera de los excipientes. Se reportaron casos de reacciones anafilácticas a agonistas de GnRH en la literatura médica.

La leuprolida puede causar daño fetal cuando es administrada a mujeres embarazadas. Cuando la leuprolida se administró subcutáneamente a conejos produjo un aumento relacionado a la dosis en las anomalías fetales y la mortalidad fetal. Existe la posibilidad de que ocurra un aborto espontáneo si se administra el medicamento durante el embarazo. Leuprolida está contraindicado en mujeres que están o puedan quedar embarazadas y en mujeres que están en periodo de lactancia. Si el medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras lo está tomando, la paciente debe ser advertida de los riesgos potenciales sobre el feto.

No se debe administrar Leuprolida en mujeres o niñas con sangrado vaginal sin diagnóstico.

EFFECTOS ADVERSOS

Cáncer de próstata

En la mayoría de los pacientes tratados con acetato de leuprolida, los niveles de testosterona aumentaron por encima de los valores basales durante la primera semana, posteriormente disminuyeron a la de línea de base o valores inferiores al final de la segunda semana de tratamiento.

La exacerbación potencial de los signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento es una preocupación en pacientes con metástasis vertebrales y/o obstrucción urinaria o hematuria que, si resulta agravada, puede conducir a problemas neurológicos como debilidad temporal y/o parestesia de los miembros inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios.

En estudios clínicos, las reacciones adversas siguientes ocurren en un 5% o más de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida:

10/18

IF-2017-3590283-AP-DE-18-18
Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gie. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 16101
Apoderado





SANDOZ A Novartis
Division

- Aparato cardiovascular: edema
- Aparato digestivo: nausea, vómito
- Sistema endocrino: disminución del tamaño de los testículos*, sofocos*, sudoración*, impotencia*
- Sistema nervioso central/ periférico: dolor generalizado
- Aparato respiratorio: disnea
- Misceláneos: astenia

En estos mismos estudios, se reportaron las siguientes reacciones adversas en menos de 5% de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida:

- Aparato cardiovascular: angina, arritmia cardíaca
- Aparato digestivo: anorexia, diarrea
- Sistema endócrino: ginecomastia, disminución de la libido
- Sistema musculo-esquelético: dolor óseo, mialgia
- Sistema nervioso central/ periférico: parestesia, insomnio
- Aparato respiratorio: hemoptisis
- Sistema cutáneo: dermatitis, reacciones locales de la piel, crecimiento del pelo
- Aparato urogenital: disuria, polaquiuria, urgencia urinaria, dolor testicular
- Misceláneos: diabetes, fiebre, escalofríos, nódulos duros en la orofaringe, aumento del calcio sérico, aumento de peso, aumento del ácido úrico sérico. Se han reportado reacciones en el sitio de inyección, incluyendo dolor, inflamación, absceso estéril, induración y hematoma

* Efectos fisiológicos de la disminución de la testosterona

Efectos adversos adicionales

- Aparato cardiovascular: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, cambios en el ECG/isquemia, infarto de miocardio, soplo, flebitis/trombosis, embolia

11/18

IF-2017-35103285-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gle. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15101
Apoderado

- Aparato digestivo: pulmonar, episodio isquémico transitorio, prolongación del intervalo QT, bradicardia, várices
constipación, disfagia, alteraciones gastrointestinales y sangrado, disfunción hepática, úlcera péptica, pólipos rectales, eructos, abdomen alargado, úlcera duodenal, aumento del apetito, sed/boca seca
- Aparato respiratorio: tos, roce pleural, fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, cambios respiratorios, congestión de los senos nasales, enfisema, hemoptosis, edema pulmonar, aumento de esputo, epistaxis, faringitis, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial
- Desorden hepatoiliar lesión hepática seria inducida por drogas
- Sistema endócrino: dolor de las mamas o sensibilidad, aumento de la libido, aumento del tamaño de la tiroides
- Sangre y sistema linfático: anemia, disminución del número de glóbulos blancos
- Sistema musculo-esquelético: síntomas similares a tenosinovitis, espondilitis anquilosante, dolor en las articulaciones, fibrosis pélvica
- Sistema nervioso central/periférico: ansiedad, neuropatía periférica, fracturas/parálisis espinal, visión borrosa, mareos, alteraciones en la vista y el gusto, letargo, alteraciones de la memoria, cambios de ánimo, lentitud, síncope/pérdida de la conciencia, agitación, desordenes neuromusculares, alucinaciones, hipostesia, nerviosismo, ambliopía, ojos secos, tinnitus
- Sistema cutáneo: exantema, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, carcinoma de piel/oído, sequedad en la piel, equimosis, pérdida de cabello, prurito, lesiones y pigmentación de la





SANDOZ A Novartis
Division

- | | |
|-----------------------|---|
| | piel, desordenes del cabello |
| - Aparato urogenital: | dolor prostático, espasmos de la vejiga, incontinencia, aumento del volumen del pene, obstrucción urinaria, infección del tracto urinario, desorden urinario, balanitis, agrandamiento del busto, desorden del pene, desorden de los testículos |
| - Misceláneos: | Hipoglucemia, depresión, infección/inflamación, cambios oftalmológicos, tumores (hueso temporal) y casos aislados de anafilaxia, celulitis, neoplasma, reacciones del sitio de inyección, linfoedema, deshidratación |

Al igual que con otros medicamentos de esta clase, han sido reportados cambios de ánimo incluyendo depresión. Ha habido muy raramente reportes de ideas e intento de suicidio. Muchos, pero no todos estos pacientes tenían historial de depresión u otras enfermedades psiquiátricas. Se reportaron raramente síntomas consistentes con un proceso asmático o anafilactoide (radio de incidencia de aproximadamente 0,002%)

Cambios en la densidad ósea

Se reportó en la literatura médica disminución en la densidad ósea en hombres que habían tenido una orquiectomía o que fueron tratados con un análogo de agonista de GnRH. En un estudio clínico, 25 hombres con cáncer de próstata, 12 de los cuales habían sido tratados previamente con leuprolida por al menos 6 meses, se hicieron estudios de densidad ósea como resultado del dolor. El grupo tratado con leuprolida tuvo resultados más bajos de densidad ósea que el grupo control no tratado. Se puede anticipar que largos períodos de castración médica en hombres van a tener efectos en la densidad ósea.

Se reportaron individual y colectivamente síntomas consistentes con fibromialgia (por ejemplo dolor en músculo y articulaciones, dolores de cabeza, desordenes del sueño, distrés gastrointestinal y falta de aire).

Anomalías de laboratorio

Leuprolida administración de un mes

Se observaron anomalías en ciertos parámetros, pero su relación con el tratamiento con medicamentos es difícil de evaluar en esta población. En la visita final se registraron: $\geq 5\%$ de los pacientes: disminución de la albúmina, disminución de la hemoglobina / hematocrito, disminución de la fosfatasa ácida prostática, disminución de la proteína total, disminución de densidad urinaria, hiperglucemia, hiperuricemia, aumento del BUN, aumento de la creatinina y aumento de las pruebas de función hepática (AST, LDH), aumento del fósforo, aumento de plaquetas, aumento de la fosfatasa ácida prostática, aumento del colesterol total, aumento de la gravedad específica de la orina, leucopenia.

Leuprolida administración de tres meses

M

Novartis Argentina S.A.
IF-2017-35502285-APN-IPERMI/ANMAT
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15101
Apoderado



SANDOZ A Novartis
Division

Se observaron anomalías de ciertos parámetros, pero son difíciles de evaluar en esta población. Se registraron en $\geq 5\%$ de los pacientes: aumento de BUN, hiperglucemia, hiperlipidemia (colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos), hiperfosfatemia, pruebas anormales de la función hepática, PT aumentado, PTT aumentado. Otras anomalías de laboratorio reportadas fueron: disminución de las plaquetas, disminución del potasio y aumento del recuento de glóbulos blancos.

Uso ginecológico

Los niveles de estradiol podrían aumentar durante las primeras semanas después de la inyección inicial de acetato de leuprolida 3,75 mg, pero luego caer a los valores basales. Este aumento transitorio de estradiol puede estar asociado con un empeoramiento temporal de los signos y síntomas. Los resultados de laboratorio han demostrado cambios en la relación HDL/LDL, cuando se induce un estado menopáusico terapéutico transitorio. Sin embargo, la implicación clínica de estos cambios en esta población de pacientes durante un período terapéutico restringido no es clara. Se observaron elevaciones aisladas de la aspartato aminotransferasa sérica.

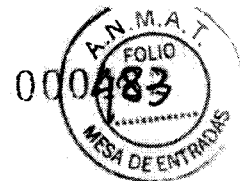
En estudios clínicos para el tratamiento de la endometriosis y fibroma uterino, las siguientes reacciones adversas ocurrieron en 5% o más de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida 3,75 mg:

- | | |
|---|---|
| - Aparato cardiovascular: | edema |
| - Aparato digestivo: | nausea, vómito, alteraciones gastrointestinales* |
| - Sistema endócrino: | sofocos*, sudoración*, cambios en las mamas* (dolor e hipersensibilidad), disminución de la libido*, efectos andrógeno-dependientes (virilidad, acné, seborrea, hirsutismo, cambio en la voz) |
| - Sistema musculo-esquelético: | mialgia, alteración de las articulaciones |
| - Sistema nerviosos central/periférico: | depresión*/fragilidad emocional, dolor de cabeza*, mareos, insomnio*/alteraciones del sueño, dolor generalizado, alteraciones neuromusculares, nerviosismo, parestesia |
| - Sistema cutáneo: | reacciones cutáneas locales |
| - Aparato urogenital: | vaginitis* |
| - Misceláneos: | astenia, pérdida o aumento de peso |

En estos mismos estudios, se reportaron las siguientes reacciones adversas en menos de 5% de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida 3,75 mg:

14/18

IF-2017-305200-AR-DE-11-18-18
Novartis Argentina S.A. S.M.A.T.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15101
página 14 de 18 Apoderado



- Aparato cardiovascular: palpitaciones, síncope, taquicardia
- Aparato digestivo: boca seca, constipación, diarrea, flatulencia, cambios en el apetito
- Sistema musculo-esquelético: mialgia, hipertonia
- Sistema nerviosos central/periférico: ansiedad, desordenes de personalidad, alteraciones de la memoria, delirio
- Sistema tegmental: equimosis, alopecia, desordenes del cabello, cambios ungueales
- Aparato urogenital: disuria
- Misceláneos: alteraciones oftalmológicas, linfadenopatía, aumento o ganancia de peso, astenia, pérdida o aumento de peso, alteración del gusto, olor vaginal, síntomas gripales. Se han reportado reacciones en el sitio de inyección, incluyendo dolor, inflamación, absceso estéril, induración y hematoma

Otras reacciones adversas en mujeres adultas son: amenorrea o sangrado vaginal leve e irregular.
*Efectos fisiológicos de la disminución de estrógenos.


Pubertad precoz

En la fase inicial de la terapia, ocurre un aumento de las hormonas sexuales a corto plazo, seguido de una disminución a los valores dentro de los valores pre-puberales. Debido a este efecto farmacológico, pueden producirse eventos adversos, particularmente al comienzo del tratamiento.

Efectos adversos comunes

- General: Reacciones del sitio de inyección
- Psiquiátricos: Labilidad emocional
- Sistema nervioso: Dolor de cabeza
- Aparato digestivo: Dolor abdominal, calambres abdominales, náuseas, vómitos.
- Sistema cutáneo: acné
- Aparato urogenital: vaginitis, sangrado vaginal, manchado, descarga

15/18



IF-2017-35603285-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15101
Apoderado

En general, la aparición de manchas vaginales con tratamiento continuo (después de una posible hemorragia por retirada en el primer mes de tratamiento) debe evaluarse como un signo de potencial baja dosis. La supresión hipofisaria debe determinarse luego mediante una prueba de LHRH.

Efectos adversos muy raros

- Sistema inmune

Reacciones alérgicas generales (fiebre, sarpullido, picazón, reacciones anafilácticas)

Efectos adversos adicionales

- Aparato cardiovascular:

Vasodilatación, bradicardia, hipertensión, desorden vascular periférico, síncope, hipotensión, palidez

- Aparato digestivo:

Constipación, dispepsia, disfagia, gingivitis, aumento del apetito

- Sistema endocrino:

aceleración de la madurez sexual, feminización, gota

- Sistema nervioso:

Depresión, hiperkinesia, nerviosismo, somnolencia, alteración del ánimo, llanto, mareos, neuropatía periférica, convulsión, fractura espinal, parálisis

- Cuerpo entero

Dolor generalizado, agravamiento de tumor preexistente y disminución de la visión, reacción alérgica, olor corporal, fiebre, síndrome gripal, hipertrofia, infección

- Sistema hematológico y linfático:

Púrpura

- Sistema metabólico y nutricional:

Retraso del crecimiento, edema periférico, aumento de peso, disminución del apetito, obesidad, diabetes mellitus

- Sistema musculo-esquelético:

Artralgia, desorden de articulaciones, mialgia, miopatía, dolor musculo-esquelético, dolor en extremidades, síntomas similares a la tenosinovitis





- | | |
|-------------------------|---|
| - Psiquiátricos | Llanto |
| - Sistema respiratorio: | Asma, epistaxis, faringitis, rinitis, sinusitis, tos |
| - Sistema cutáneo: | Seborrea, sarpullido incluyendo eritema multiforme, alopecia, desorden del pelo, hirsutismo, leucoderma, desorden de las uñas, hipertrofia de la piel, hiperhidrosis, enrojecimiento |
| - Sistema urogenital: | Desorden del cérvix/neoplasma, dismenorrea, ginecomastia/desordenes del busto, desorden menstrual, incontinencia urinaria, dolor de próstata |
| - General: | Dolor en el sitio de inyección, hinchazón del sitio de inyección, astenia, trastorno de la marcha, absceso estéril, hematoma, endurecimiento y/o calor en el sitio de inyección, irritabilidad, dolor en el pecho |
| - Investigaciones | Disminución del conteo de células blancas, aumento de peso |
| - Laboratorio | Presencia de anticuerpos antinucleares y aumento de la eritrosedimentación |

Apoplejía pituitaria


Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de apoplejía pituitaria (síndrome clínico secundario a infarto de la glándula pituitaria) después de la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. En la mayoría de estos casos, se diagnosticó un adenoma hipofisario, con una mayoría de casos de apoplejía pituitaria ocurridos dentro de las 2 semanas de la primera dosis, y algunos en la primera hora. En estos casos, la apoplejía pituitaria se ha presentado como dolor de cabeza repentino, vómitos, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental y, a veces, colapso cardiovascular. Se requiere atención médica inmediata.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos

En ratas, la administración subcutánea de una concentración de 100 mg/kg (aproximadamente 4000 veces la dosis estimada en humanos basada en el peso corporal), dio como resultado disnea, disminución en la actividad y rascado excesivo.

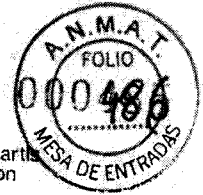
17/18



IF-2017-3500285-APN-DEPM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Ge. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15101
página 17 de 18 Apoderado



SANDOZ A Novartis
Division



En los ensayos clínicos iniciales con inyecciones subcutáneas diarias de acetato de leuprolida, dosis de hasta 20 mg/día durante un máximo de 2 años no causaron reacciones adversas diferentes de las observadas ocurridas cuando se utilizó una dosis de 1 mg/día.

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

PRESENTACIÓN

Lectrum 3,75 mg por 1 frasco ampolla más 1 ampolla conteniendo disolvente, 1 jeringa descartable y 2 agujas 22G ½.

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Protegido de la luz y no congelar.

Mantener este producto en su empaque hasta su uso.

Conservado conforme a estas recomendaciones, el producto se mantendrá apropiado para su uso hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.819

Elaborado en:

Ruta Nacional 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda, Paraná, Entre Ríos, Argentina

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz: **0800-555-2246 (OPCION 2)**.

Última revisión: Junio 2017 (CDS 05/2017). Aprobado por Disposición N°

18/18

Novartis Argentina S.A.
Falso Documento APP-DERM#ANMAT
IF-2017-35502283-APP-DERM#ANMAT
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico – M.N. 15101
Aptorador



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-35502285-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Diciembre de 2017

Referencia: prospectos 3.75 mg 10858-17-2 Certif 48819

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.28 16:14:43 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.28 16:14:43 -03'00'



SANDOZ A Novartis
Division



PROYECTO DE PROSPECTO

Lectrum® 7,5 mg

Acetato de leuprolida

Inyectable liofilizado

Industria Argentina - Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de Lectrum 7,5 mg contiene:

Acetato de leuprolida..... 7,5 mg.

Excipientes: Gelatina 1,30 mg; PLGA 66,20 mg; manitol 13,20 mg.

Cada ampolla de disolvente contiene:

Carboximetilcelulosa sódica 7,50 mg; manitol 75,0 mg; polisorbato 80 1,5 mg; agua para inyectables c.s.p. 1,5 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, agente antiendometriótico, antineoplásico, inhibidor de gonadotropina.

Código ATC: L02AE02.

INDICACIONES

Tratamiento del carcinoma de próstata: la leuprolida está indicada para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado.

Tratamiento de la pubertad precoz central: la leuprolida está indicada para el tratamiento de la pubertad precoz central (idiopática o neurogénica) en niños con comienzo de características sexuales secundarias antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en los niños.

La selección de niños adecuados para este tratamiento debe realizarse según los siguientes criterios:

- Antes de la iniciación de la terapia con leuprolida, el diagnóstico clínico debe ser confirmado por una respuesta prepuberal a una prueba de estimulación a gonadorelina y por la confirmación de una enfermedad ósea que esté avanzada por lo menos 1 año respecto de la edad cronológica.

- El diagnóstico de PPC también debería ser confirmado previamente mediante la medida de esteroides sexuales séricos, medida, peso y niveles de gonadotropina basal, niveles de esteroides suprarrenales (para descartar hiperplasia suprarrenal congénita), por respuesta a las pruebas de estimulación a gonadorelina, imágenes diagnósticas de cerebro (incluyendo pituitaria e hipotálamo) y realización de exámenes ultrasonícos pélvicos.

CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endócrina, hormonas y agentes relacionados, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina.

Propiedades farmacodinámicas

El acetato de leuprolida es un análogo noapeptídico sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH o LH-RH) que ocurre naturalmente. El análogo posee una mayor potencia



SANDOZ A Novartis
Division

que la hormona natural. El nombre químico es acetato de 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolinamida (sal).

El acetato de leuprolida, un agonista de LH-RH, actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropina cuando se administra continuamente y en dosis terapéuticas. Los estudios en animales y humanos indican que después de una estimulación inicial de gonadotropinas, la administración crónica de acetato de leuprolida da como resultado la supresión de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Este efecto es reversible al suspender el tratamiento. La administración de acetato de leuprolida ha dado como resultado la inhibición del crecimiento de ciertos tumores dependientes de hormonas (tumores prostáticos en ratas macho Noble y Dunning y tumores mamarios inducidos por DMBA en ratas hembra), así como la atrofia de los órganos reproductores.

En humanos, la administración subcutánea de dosis únicas diarias de acetato de leuprolida da lugar a un aumento inicial de los niveles circulantes de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculo estimulante (FSH) lo que conduce a un aumento transitorio de los niveles de esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en varones, y estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas). Sin embargo, la administración diaria continua de acetato de leuprolida da como resultado niveles disminuidos de LH y FSH. En los hombres, la testosterona se reduce a los niveles de castración. En las mujeres premenopáusicas, los estrógenos se reducen a los niveles posmenopáusicos. Estas disminuciones se producen dentro de dos a cuatro semanas después del inicio del tratamiento, y los niveles de castración de testosterona en pacientes con cáncer de próstata se han demostrado por períodos de hasta cinco años. El acetato de leuprolida no es activo cuando se administra por vía oral.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Se estima que la biodisponibilidad después de la inyección intramuscular de la formulación es de alrededor del 90%.

Distribución:

El volumen de distribución en estado estacionario en hombres sanos luego de una dosis intravenosa única en voluntarios masculinos, fue de 27 l. La unión a proteínas plasmáticas es moderada (46%). En humanos, el metabolismo, distribución y excreción de leuprolida no fueron totalmente determinados.

La farmacocinética de leuprolida en pacientes con disfunción hepática y renal no fue determinada. Las concentraciones séricas máximas alcanzadas un mes después de una sola administración de acetato de leuprolida en pacientes con cáncer de próstata, en dosis de 3,75 mg o 7,5 mg, por vía subcutánea o intramuscular, fueron 0,7 ng/ml y 1,0 ng/ml respectivamente. La concentración plasmática máxima de leuprolida después de una inyección de acetato de leuprolida 7,5 mg en pacientes adultos fue casi 20 ng/ml en 4 horas, disminuyendo a 0,36 ng/ml en 4 semanas. No hay evidencia de acumulación de sustancia activa en el cuerpo.

Biotransformación

El acetato de leuprolida se metaboliza a péptidos inactivos más pequeños: Metabolito 1 (una pentapeptidina), Metabolitos II y III (tripéptidos) y Metabolito IV (un dipéptido).

En voluntarios sanos, la vida media es de aproximadamente 3 hs luego de una dosis intravenosa de 1 mg.



SANDOZ A Novartis
Division

Excreción

Después de la administración de una suspensión de 3,75 mg a 3 pacientes, menos del 5% de la dosis se recuperó como droga sin metabolizar y metabolito I en la orina.

Poblaciones especiales

La farmacocinética del medicamento en pacientes con falla renal y hepática no ha sido determinada.

No se han realizado estudios farmacocinéticos del uso de leuprolida en niños.

Interacciones con drogas

No se realizaron estudios de farmacocinética droga-droga con acetato de leuprolida. Sin embargo, como el acetato de leuprolida es un péptido que es metabolizado principalmente por peptidasa y no por enzimas del citocromo p-450 como se indica en estudios específicos, y el medicamento solo se une en un 46% a proteínas plasmáticas, no se espera que ocurran interacciones con otras drogas.

POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología:

LECTRUM®, Liofilizado Inyectable debe ser administrado bajo la supervisión de un médico. Las dosis recomendadas mensuales son las siguientes:

Dosis usual para adultos:

- Carcinoma de próstata: según criterio médico.
- intramuscular, 7,5 mg una vez al mes.
- intramuscular, 3,75 mg una vez al mes.

Dosis usual pediátrica:

Pubertad precoz central:

La dosis de leuprolida para pacientes pediátricos debe ser individualizada para cada niño. La dosis se basa en una proporción de miligramos de leuprolida por kilogramo de peso corporal (mg/kg). Los más jóvenes requieren una dosis mayor, de acuerdo con la proporción mg/kg. Uno o dos meses luego de iniciar el tratamiento, o cuando se necesiten ajustes de dosis, los niños deben ser monitoreados con estudios de estimulación de GnRH, determinación de niveles de esteroides sexuales y el sistema de etapas de Tanner para confirmar una regulación hacia abajo (downregulation). La progresión de la enfermedad ósea debe ser monitoreada cada 6 a 12 meses. Se debe ajustar la dosis hasta que no se observe progresión de la enfermedad mediante parámetros clínicos y/o de laboratorio. En la mayoría de los niños, la primera dosis que resulte en un descenso adecuado, se mantendrá a lo largo de todo el tratamiento. Sin embargo, no existe información suficiente para determinar los ajustes de dosis dado que los pacientes pasan a otras categorías según su peso al haber comenzado el tratamiento siendo muy jóvenes y a dosis muy bajas. Debe revisarse que el descenso se mantiene adecuadamente en estos pacientes cuyo peso puede incrementarse significativamente durante el tratamiento.

Debe considerarse la discontinuación de leuprolida antes de los 11 años en las niñas y 12 años en los niños.

Dosis recomendada inicial:

3/13

Novartis Argentina S.A.

Farm. Paula Mauricio
IF-2017-3550227-APN-DEPM/ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 16101
Apoderado

Intramuscular, 0,3 mg por Kg de peso corporal cada 4 semanas, usando una dosis total mínima de 7,5 mg cada 4 semanas.

Para niños que pesan ≤ 25 Kg: intramuscular, 7,5 mg cada 4 semanas.

Para niños que pesan entre 25 a 37,5 Kg: intramuscular, 11,25 mg cada 4 semanas.

Para niños que pesan $> 37,5$ Kg: intramuscular, 15 mg cada 4 semanas.

Mantenimiento:

La dosis debe ser incrementada como sea necesario por incrementos de 3,75 mg cada 4 semanas, hasta una dosis total máxima de 15 mg cada 4 semanas.

Uso en pacientes de edad avanzada

No existen recomendaciones especiales para el uso de leuprolida en cáncer de próstata en pacientes de edad avanzada. En este caso, el medicamento es frecuentemente utilizado en esta población.

El uso de leuprolida en patologías ginecológicas no está justificado en pacientes de edad avanzada, dado que las pacientes ya se encuentran en la postmenopausia.

La ocurrencia de problemas geriátricos específicos que limiten el uso de leuprolida es inesperada en pacientes de edad avanzada.

Uso en pediatría

El uso en niños solamente se justifica para el tratamiento de pubertad precoz.

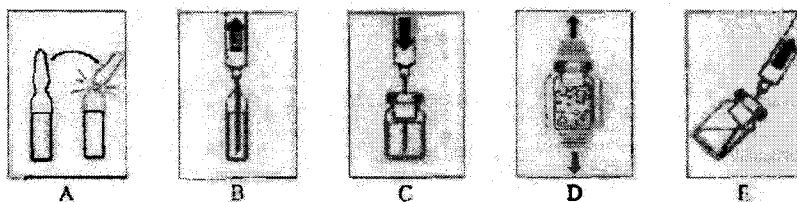
Forma de administración:

Cada frasco ampolla de microesferas liofilizadas de Lectrum de 7,5 mg se reconstituye con 1 ml de disolvente. Agitar bien hasta suspensión homogénea de aspecto lechoso.

Emplear una aguja 22G 1½ (40/70).

Instrucciones de uso:

- 1- Verificar que todo el contenido de la ampolla de disolvente esté en el cuerpo de la ampolla. Presionar hasta romper el cuello de la ampolla. (A)
- 2- Con la aguja y jeringa que provee el kit, extraer 1 ml de disolvente. Desechar el resto. (B)
- 3- Retirar la tapa de plástico del frasco ampolla e inyectar el disolvente dentro del frasco. (C)
- 4- Agitar el frasco ampolla de manera de obtener una suspensión uniforme de aspecto lechoso. (D)
- 5- Extraer todo el contenido del frasco ampolla inclinando levemente el frasco ampolla y colocando el bisel de la aguja en el fondo del mismo. No invertir el frasco ampolla. (E)
- 6- Desinfectar la piel donde va a ser aplicada la inyección e inyectar el contenido de la jeringa utilizando la segunda aguja que provee el kit.



Estabilidad: debido a que la leuprolida liofilizada y el disolvente, no contienen conservantes, la suspensión reconstituida debe ser usada inmediatamente después de la preparación y toda porción no usada debe ser desechada.

**PRECAUCIONES****Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de interacción droga-droga.

Carcinogénesis y mutagénesis

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a dos años en ratas y ratones. En ratas, se observó un aumento de la hiperplasia hipofisaria benigna y de los adenomas hipofisarios benignos en 24 meses cuando el fármaco se administró por vía subcutánea a dosis diarias elevadas (0,6 a 4 mg / kg). Hubo un aumento significativo, pero no relacionado con la dosis, de adenomas de células de islote pancreáticos en mujeres y de adenomas de células intersticiales testiculares en varones (mayor incidencia en el grupo de dosis baja). En ratones no se observaron anomalías pituitarias a una dosis tan alta como 60 mg/kg durante dos años. Los pacientes han sido tratados con acetato de leuprolida durante un máximo de tres años con dosis de hasta 10 mg/día y durante dos años con dosis tan altas como 20 mg/día sin anomalías pituitarias demostrables.

Se han realizado estudios de mutagenicidad con acetato de leuprolida utilizando sistemas bacterianos y de mamíferos. Estos estudios no proporcionaron evidencia de potencial mutagénico.

Los estudios clínicos y farmacológicos en adultos (≥ 18 años) con acetato de leuprolida y análogos similares han demostrado una reversibilidad total de la supresión de la fertilidad cuando el medicamento se suspende después de una administración continua durante periodos de hasta 24 semanas. Sin embargo, no se han realizado estudios clínicos con acetato de leuprolida para evaluar la reversibilidad de la supresión de la fertilidad.

Embarazo

La leuprolida puede causar daño fetal cuando es administrada a una mujer embarazada.

La formulación mensual de leuprolida causó toxicidad embriofetal en animales a dosis menores a las humanas basadas en la superficie del cuerpo utilizando una dosis diaria estimada.

Los cambios hormonales esperados que ocurren con el tratamiento con leuprolida aumentan el riesgo de pérdida de embarazo y daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

La leuprolida está contraindicada en mujeres que están embarazadas.

Si el medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando el medicamento, advertirla del potencial daño al feto y del riesgo potencial de pérdida de embarazo.

Leuprolida no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción, se debe usar un método no hormonal de anticoncepción.

Se observaron anomalías fetales importantes en conejos después de una única administración de la formulación mensual de leuprolida al día 6 del embarazo a dosis de 0,00024, 0,0024 y 0,024 mg / kg (aproximadamente 1/1600 a 1/16 de la dosis humana basada en la superficie corporal utilizando una dosis diaria estimada en animales y humanos). Dado que se utilizó una formulación de depósito en el estudio, se esperaba una exposición sostenida a leuprolida durante todo el periodo de organogénesis y al final de la gestación. Estudios similares en ratas no demostraron un aumento en las malformaciones fetales, sin embargo, hubo aumento de la mortalidad fetal y disminución del peso fetal con las dos dosis más altas de la formulación mensual de leuprolida en conejos y con la dosis más alta (0.024 mg / kg) en ratas.

M



SANDOZ A Novartis
Division

Lactancia

La leuprolida no está indicada para su uso en madres lactantes. No se sabe si la leuprolida se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en lactantes hijos de madres que reciben leuprolida, debe decidirse suspender la lactancia o suspender el medicamento teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Infertilidad

En base a estudios realizados en animales y a su mecanismo de acción, leuprolida puede reducir la fertilidad. No hay datos en seres humanos relacionados con la fertilidad masculina después del tratamiento con leuprolida. En estudios en animales, la administración de leuprolida a ratas como una formulación de depósito mensual causó atrofia de los órganos reproductores y supresión de la función reproductora. Estos cambios fueron reversibles al cesar el tratamiento.

ADVERTENCIAS

Reacción de exacerbación tumoral

Inicialmente, la leuprolida, como otros agonistas de GnRH, causa aumentos en los niveles séricos de testosterona de hasta 50% por sobre la línea de base durante las primeras semanas de tratamiento.

Se observaron casos aislados de obstrucción uretral y compresión de la médula espinal, lo que puede contribuir a parálisis con o sin complicaciones fatales. Se puede desarrollar empeoramiento temporario de los síntomas. Un número pequeño de pacientes pueden experimentar un aumento temporario en el dolor de hueso, que puede ser manejado sintomáticamente.

Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o bloqueos del tracto urinario deben ser cuidadosamente monitoreados durante las primeras semanas del tratamiento.

Hiper glucemia y diabetes

Se reportaron casos de hiper glucemia y un aumento del riesgo de desarrollar diabetes en hombres recibiendo agonistas de GnRH. La hiper glucemia puede representar desarrollo de diabetes mellitus o empeoramiento del control de glucemia en pacientes diabéticos. Se debe monitorear la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) periódicamente en pacientes recibiendo un agonista de GnRH y manejar con la práctica actual para el tratamiento de la hiper glucemia o diabetes.

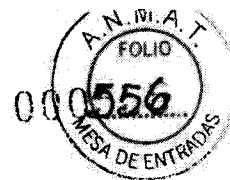
Enfermedades cardiovasculares

Se ha informado de un aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular en asociación con el uso de agonistas de GnRH en hombres. El riesgo parece bajo basado en los odds ratios reportados, y debe ser evaluado cuidadosamente junto con factores de riesgo cardiovascular al determinar un tratamiento para pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes que reciben un agonista de la GnRH deben ser monitoreados para detectar síntomas y signos sugestivos de desarrollo de enfermedad cardiovascular y ser manejados de acuerdo con la práctica clínica actual.

Efecto en el intervalo QT/QTc

6/13

IF-2017-3550227-APN-DERIVADA-SMAT
Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gle. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15101
Apoderado



SANDOZ A Novartis
Division

La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT/QTc. Los proveedores deben considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógenos superan los riesgos potenciales en pacientes con síndrome QT largo congénito, insuficiencia cardiaca congestiva, anomalías electrolíticas frecuentes y en pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Las anomalías electrolíticas deben ser corregidas. Considerar la monitorización periódica de electrocardiogramas y electrolitos.

Convulsiones

Se han observado informes postcomercialización de convulsiones en pacientes tratados con acetato de leuprolida.

Estos incluyeron pacientes con antecedentes de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos concomitantes que se han asociado con convulsiones como bupropión e ISRS. También se han notificado convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas anteriormente.

Cáncer de próstata

Los pacientes recibiendo un agonista de GnRH que experimentan convulsiones deben ser tratados de acuerdo a la práctica actual.

Pruebas de laboratorio

Monitorear los niveles séricos de testosterona después de la inyección de leuprolida 7,5 mg para la administración de 1 mes, 22,5 mg para la administración de 3 meses, 30 mg para la administración de 4 meses o 45 mg para la administración de 6 meses. En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron por encima de la línea de base, y luego disminuyeron a partir de entonces a niveles de castración (<50 ng / dl) en cuatro semanas.

La administración de leuprolida en dosis terapéuticas da lugar a la supresión del sistema pituitario-gonadal. Normalmente, la función normal se restaura dentro de los tres meses posteriores al abandono del tratamiento. Debido a la supresión del sistema pituitario-gonadal por la leuprolida, las pruebas diagnósticas de las funciones gonadotrópicas y gonadales de la pituitaria realizadas durante el tratamiento y hasta tres meses después de la interrupción de la leuprolida pueden verse afectadas.

Pubertad precoz

Aumento inicial de gonadotropinas y esteroides sexuales

Durante la primera fase de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales se elevan por encima de la línea de base debido al efecto estimulador inicial del medicamento. Por lo tanto, puede observarse un aumento de los signos y síntomas clínicos de la pubertad.

Monitoreo y pruebas de laboratorio

Se debe monitorear la respuesta a la leuprolida para la administración de 1 mes con una prueba de estimulación GnRHa, LH basal o concentración sérica de los niveles de esteroides sexuales comenzando 1-2 meses después del inicio del tratamiento, con dosis cambiantes o potencialmente durante el tratamiento para confirmar el mantenimiento de eficacia. La medición de la edad ósea para el avance debe hacerse cada 6-12 meses.

7/13

IF-2017-3550227-AP-ADM-ANMAT
NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Farm. Paola Mauricio
Cie. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15191
Apoderado

página 7 de 13



SANDOZ A Novartis
Division

La respuesta a la leuprolida para la administración de 3 meses se debe monitorear con una prueba de estimulación GnRH, LH basal o concentración sérica de los niveles de esteroides sexuales en los meses 2-3, 6 y más adelante según se juzgue clínicamente apropiado, para asegurar una supresión adecuada. Además, la altura (para el cálculo de la tasa de crecimiento) y la edad ósea deben evaluarse cada 6-12 meses.

Una vez que se ha establecido una dosis terapéutica, los niveles de gonadotropina y esteroides sexuales disminuirán hasta niveles prepuberales. Las gonadotropinas y/o los esteroides sexuales pueden aumentar o subir por encima de los niveles prepuberales si la dosis es inadecuada. El incumplimiento del régimen del medicamento o la dosificación inadecuada puede resultar en un control inadecuado del proceso puberal con gonadotropinas y/o esteroides sexuales aumentando por encima de los niveles prepuberales

Interacciones con drogas/pruebas de laboratorio

La administración de leuprolida en dosis terapéutica produce la supresión del sistema pituitario-gonadal. Por eso, las pruebas diagnósticas de la función gonadotrópica y gonadal realizadas durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la discontinuación de leuprolida pueden ser afectadas.

La función normal pituitaria-gonadal usualmente se restaura dentro de los seis meses de la discontinuación del tratamiento con leuprolida.

CONTRAINDICACIONES

Lectrum se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a agonistas de GnRH o cualquiera de los excipientes. Se reportaron casos de reacciones anafilácticas a agonistas de GnRH en la literatura médica.

La leuprolida puede causar daño fetal cuando es administrada a mujeres embarazadas. Cuando la leuprolida se administró subcutáneamente a conejos produjo un aumento relacionado a la dosis en las anomalías fetales y la mortalidad fetal. Existe la posibilidad de que ocurra un aborto espontáneo si se administra el medicamento durante el embarazo. Leuprolida está contraindicado en mujeres que están o puedan quedar embarazadas y en mujeres que están en período de lactancia. Si el medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras lo está tomando, la paciente debe ser advertida de los riesgos potenciales sobre el feto.

EFFECTOS ADVERSOS

Cáncer de próstata

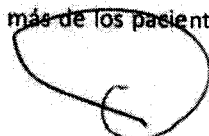
En la mayoría de los pacientes tratados con acetato de leuprolida, los niveles de testosterona aumentaron por encima de los valores basales durante la primera semana, posteriormente disminuyeron a la de línea de base o valores inferiores al final de la segunda semana de tratamiento.

La exacerbación potencial de los signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento es una preocupación en pacientes con metástasis vertebrales y/o obstrucción urinaria o hematuria que, si resulta agravada, puede conducir a problemas neurológicos como debilidad temporal y/o parestesia de los miembros inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios.

En estudios clínicos, las reacciones adversas siguientes ocurren en un 5% o más de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida:

M

8/13


Novartis Argentina S.A.
IF-2017-3550227-APN-DEMA-ANMAT
Gle. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 13101
Apoderado

- Aparato cardiovascular: edema
 - Aparato digestivo: nausea, vómito
 - Sistema endocrino: disminución del tamaño de los testículos*, sofocos*, sudoración*, impotencia*
 - Sistema nervioso central/ periférico: dolor generalizado
 - Aparato respiratorio: disnea
 - Misceláneos: astenia
- En estos mismos estudios, se reportaron las siguientes reacciones adversas en menos de 5% de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida:
- Aparato cardiovascular: angina, arritmia cardíaca
 - Aparato digestivo: anorexia, diarrea
 - Sistema endócrino: ginecomastia, disminución de la libido
 - Sistema musculo-esquelético: dolor óseo, mialgia
 - Sistema nervioso central/ periférico: parestesia, insomnio
 - Aparato respiratorio: hemoptisis
 - Sistema cutáneo: dermatitis, reacciones locales de la piel, crecimiento del pelo
 - Aparato urogenital: disuria, polaquiuria, urgencia urinaria, dolor testicular
 - Misceláneos: diabetes, fiebre, escalofríos, nódulos duros en la orofaringe, aumento del calcio sérico, aumento de peso, aumento del ácido úrico sérico. Se han reportado reacciones en el sitio de inyección, incluyendo dolor, inflamación, absceso estéril, induración y hematoma
- * Efectos fisiológicos de la disminución de la testosterona

Efectos adversos adicionales

- Aparato cardiovascular: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, cambios en el ECG/isquemia, infarto de miocardio, soplo, flebitis/trombosis, embolia pulmonar, episodio isquémico transitorio, prolongación del intervalo QT, bradicardia, várices
- Aparato digestivo: constipación, disfagia, alteraciones gastrointestinales y sangrado, disfunción hepática, úlcera péptica, pólipos rectales, eructos, abdomen alargado, úlcera duodenal, aumento del apetito, sed/boca seca
 - Aparato respiratorio: tos, roce pleural, fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, cambios respiratorios, congestión de los senos nasales, enfisema, hemoptosis, edema pulmonar, aumento de esputo, epistaxis, faringitis, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial
 - Desorden hepatobiliar: lesión hepática seria inducida por drogas
 - Sistema endócrino: dolor de las mamas o sensibilidad, aumento de

- Sangre y sistema linfático: la libido, aumento del tamaño de la tiroides anemia, disminución del número de glóbulos blancos
- Sistema musculo-esquelético: síntomas similares a tenosinovitis, espondilitis anquilosante, dolor en las articulaciones, fibrosis pélvica
- Sistema nervioso central/periférico: ansiedad, neuropatía periférica, fracturas/parálisis espinal, visión borrosa, mareos, alteraciones en la vista y el gusto, letargo, alteraciones de la memoria, cambios de ánimo, lentitud, síncope/pérdida de la conciencia, agitación, desordenes neuromusculares, alucinaciones, hipostesia, nerviosismo, ambliopía, ojos secos, tinnitus
- Sistema cutáneo: exantema, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, carcinoma de piel/oído, sequedad en la piel, equimosis, pérdida de cabello, prurito, lesiones y pigmentación de la piel, desordenes del cabello
- Aparato urogenital: dolor prostático, espasmos de la vejiga, incontinencia, aumento del volumen del pene, obstrucción urinaria, infección del tracto urinario, desorden urinario, balanitis, agrandamiento del busto, desorden del pene, desorden de los testículos
- Misceláneos: Hipoglucemia, depresión, infección/inflamación, cambios oftalmológicos, tumores (hueso temporal) y casos aislados de anafilaxia, celulitis, neoplasma, reacciones del sitio de inyección, linfoedema, deshidratación

Al igual que con otros medicamentos de esta clase, han sido reportados cambios de ánimo incluyendo depresión. Ha habido muy raramente reportes de ideas e intento de suicidio. Muchos, pero no todos estos pacientes tenían historial de depresión u otras enfermedades psiquiátricas. Se reportaron raramente síntomas consistentes con un proceso asmático o anafilactoide (radio de incidencia de aproximadamente 0,002%)

Cambios en la densidad ósea

Se reportó en la literatura médica disminución en la densidad ósea en hombres que habían tenido una orquiectomía o que fueron tratados con un análogo de agonista de GnRH. En un estudio clínico, 25 hombres con cáncer de próstata, 12 de los cuales habían sido tratados previamente con leuprolida por al menos 6 meses, se hicieron estudios de densidad ósea como resultado del dolor. El grupo tratado con leuprolida tuvo resultados más bajos de densidad ósea que el grupo control no tratado. Se puede anticipar que largos períodos de castración médica en hombres van a tener efectos en la densidad ósea.

Se reportaron individual y colectivamente síntomas consistentes con fibromialgia (por ejemplo dolor en músculo y articulaciones, dolores de cabeza, desordenes del sueño, distres gastrointestinal y falta de aire).

10/13


Novartis Argentina S.A.Farm. Paola Mauricio
IF-2017-3550229-APN-DERM/ANMAT
Codirector Técnico - M.N. 13101
Apoderado



SANDOZ A Novartis
Division

Pubertad precoz

En la fase inicial de la terapia, ocurre un aumento de las hormonas sexuales a corto plazo, seguido de una disminución a los valores dentro de los valores pre-puberales. Debido a este efecto farmacológico, pueden producirse eventos adversos, particularmente al comienzo del tratamiento.

Efectos adversos comunes

- | | |
|-----------------------|---|
| - General: | Reacciones del sitio de inyección |
| - Psiquiátricos: | Labilidad emocional |
| - Sistema nervioso: | Dolor de cabeza |
| - Aparato digestivo: | Dolor abdominal, calambres abdominales, náuseas, vómitos. |
| - Sistema cutáneo: | acné |
| - Aparato urogenital: | vaginitis, sangrado vaginal, manchado, descarga |

En general, la aparición de manchas vaginales con tratamiento continuo (después de una posible hemorragia por retirada en el primer mes de tratamiento) debe evaluarse como un signo de potencial baja dosis. La supresión hipofisaria debe determinarse luego mediante una prueba de LHRH.

Efectos adversos muy raros

- | | |
|------------------|--|
| - Sistema inmune | Reacciones alérgicas generales (fiebre, sarpullido, picazón, reacciones anafilácticas) |
|------------------|--|

Efectos adversos adicionales

- | | |
|-------------------------------------|--|
| - Aparato cardiovascular: | Vasodilatación, bradicardia, hipertensión, desorden vascular periférico, síncope, hipotensión, palidez |
| - Aparato digestivo: | Constipación, dispepsia, disfagia, gingivitis, aumento del apetito |
| - Sistema endocrino: | aceleración de la madurez sexual, feminización, gota |
| - Sistema nervioso: | Depresión, hiperkinesia, nerviosismo, somnolencia, alteración del ánimo, llanto, mareos, neuropatía periférica, convulsión, fractura espinal, parálisis |
| - Cuerpo entero | Dolor generalizado, agravamiento de tumor preexistente y disminución de la visión, reacción alérgica, olor corporal, fiebre, síndrome gripal, hipertrofia, infección púrpura |
| - Sistema hematológico y linfático: | Retraso del crecimiento, edema periférico, aumento de peso, disminución del apetito, obesidad, diabetes mellitus |
| - Sistema metabólico y nutricional: | Artralgia, desorden de articulaciones, mialgia, miopatía, dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, síntomas similares a la tenosinovitis |
| - Sistema musculoesquelético: | |

11/13

Novartis Argentina S.A.
Farm. Paola Mauricio
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15101
ApoDERado



SANDOZ A Novartis
Division

- Psiquiátricos
 - Sistema respiratorio:
 - Sistema cutáneo:

 - Sistema urogenital:

 - General:

 - Investigaciones
 - Laboratorio
- Llanto
 Asma, epistaxis, faringitis, rinitis, sinusitis, tos
 Seborrea, sarpullido incluyendo eritema
 multiforme, alopecia, desorden del pelo,
 hirsutismo, leucoderma, desorden de las uñas,
 hipertrofia de la piel, hiperhidrosis,
 enrojecimiento
 Desorden del cérvix/neoplasma, dismenorrea,
 ginecomastia/desordenes del busto, desorden
 menstrual, incontinencia urinaria, dolor de
 próstata
 Dolor en el sitio de inyección, hinchazón del
 sitio de inyección, astenia, trastorno de la
 marcha, absceso estéril, hematoma,
 endurecimiento y/o calor en el sitio de
 inyección, irritabilidad, dolor en el pecho
 Disminución del conteo de células blancas,
 aumento de peso
 Presencia de anticuerpos antinucleares y
 aumento de la eritrosedimentación

Anomalías de laboratorio

Leuprolida administración de un mes

Se observaron anomalías en ciertos parámetros, pero su relación con el tratamiento con medicamentos es difícil de evaluar en esta población. En la visita final se registraron: $\geq 5\%$ de los pacientes: disminución de la albúmina, disminución de la hemoglobina / hematocrito, disminución de la fosfatasa ácida prostática, disminución de la proteína total, disminución de gravedad específica de la orina, hiperglucemia, hiperuricemia, aumento del BUN, aumento de la creatinina y aumento de las pruebas de función hepática (AST, LDH), aumento del fósforo, aumento de plaquetas, aumento de la fosfatasa ácida prostática, aumento del colesterol total, aumento de la densidad urinaria, leucopenia.

Leuprolida administración de tres meses

Se observaron anomalías de ciertos parámetros, pero son difíciles de evaluar en esta población. Se registraron en $\geq 5\%$ de los pacientes: aumento de BUN, hiperglucemia, hiperlipidemia (colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos), hiperfosfatemia, pruebas anormales de la función hepática, PT aumentado, PTT aumentado. Otras anomalías de laboratorio reportadas fueron: disminución de las plaquetas, disminución del potasio y aumento del recuento de glóbulos blancos.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos

En ratas, la administración subcutánea de una concentración de 100 mg/kg (aproximadamente 4000 veces la dosis estimada en humanos basada en el peso corporal), dio como resultado disnea, disminución en la actividad y rascado excesivo.

Novartis Argentina S.A.
IF-2017-3550227-APN-DERM#ANMAT
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15101
Apoderado



 **NOVARTIS**

SANDOZ A Novartis
Division

En los ensayos clínicos iniciales con inyecciones subcutáneas diarias de acetato de leuprolida, dosis de hasta 20 mg/día durante un máximo de 2 años no causaron reacciones adversas diferentes de las observadas ocurridas cuando se utilizó una dosis de 1 mg/día.

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

PRESENTACIÓN

Lectrum 7,5 mg por 1 frasco ampolla más 1 ampolla conteniendo disolvente, 1 jeringa descartable y 2 agujas 22G ½.

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Protegido de la luz y no congelar.

Mantener este producto en su empaque hasta su uso.

Conservado conforme a estas recomendaciones, el producto se mantendrá apropiado para su uso hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.819

Elaborado en:

Ruta Nacional 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda, Paraná, Entre Ríos, Argentina

Novartis Argentina S.A.


Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jerončić – Químico, Farmacéutico.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz: **0800-555-2246 (OPCION 2)**.

Fecha de última revisión: Junio 2017 (CDS 5/2017). Aprobado por Disposición N° _____

13/13


Novartis Argentina S.A.
IF-2017-35502227-APN-DEPM/ANMAT
Fárm. Paola Mauricio
Gie. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico – M.N. 15101
Apoderado

página 13 de 13



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-35502227-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Diciembre de 2017

Referencia: prospectos 7,5 mg 10858-17-2 Certif 48819

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

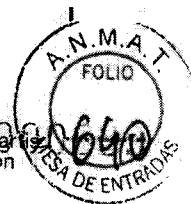
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.28 16:14:32 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.28 16:14:32 -03'00'



SANDOZ A Novartis
Division



PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

LECTRUM® 3

Acetato de leuprolida 22,5 mg

Inyectable liofilizado

Industria Argentina - Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico o farmacéutico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

1. Qué es LECTRUM® 3 y para qué se utiliza
2. Antes de usar LECTRUM® 3
3. Uso apropiado de LECTRUM® 3
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de LECTRUM® 3
6. Información adicional

1. QUÉ ES LECTRUM® 3 Y PARA QUÉ SE UTILIZA

LECTRUM® 3 es un medicamento que pertenece al grupo de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina.

LECTRUM® 3 se utiliza para el tratamiento paliativo del carcinoma de próstata avanzado.

2. ANTES DE USAR LECTRUM® 3

No usar LECTRUM® 3 si

- es hipersensible al acetato de leuprolida o nonapéptidos similares o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento

Precauciones y advertencias

Tenga especial cuidado con LECTRUM® 3

- Generalmente se produce un aumento en sangre de la hormona sexual masculina (testosterona) y los esteroides sexuales femeninos durante la primera semana de tratamiento. Esto puede llevar a un empeoramiento temporal de los síntomas relacionados con la enfermedad y también a la aparición de nuevos síntomas que no se habían experimentado hasta ese momento. Estos síntomas incluyen especialmente dolor de huesos, trastornos al orinar o presión sobre la médula espinal. Estos síntomas remiten normalmente al continuar el tratamiento. Si los síntomas no remiten o empeoran, debe contactar inmediatamente con su médico.
- Si experimenta obstrucción de las vías urinarias, presencia de sangre en la orina o lesiones metastásicas vertebrales y/o cerebrales. En estos casos su médico deberá controlarlo durante las primeras semanas del tratamiento.
- Se han reportado casos de hiperglucemia y aumento de riesgo de desarrollar diabetes, su médico deberá controlarlo periódicamente.
- Puede producirle pérdida de la densidad mineral ósea con riesgo de fracturas por osteoporosis.

1/5

Novartis Argentina S.A.
IF-2017-35502780-APN-DEPM#ANMAT
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15101
Apoderado

página 1 de 5

- Puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, si posee otros factores de riesgo cardiovascular informe a su médico.
- Si tiene antecedentes de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (registro de la actividad eléctrica del corazón), desequilibrio de sales en sangre o toma medicamentos que pueden provocar cambios en el electrocardiograma (ver Uso de LECTRUM® 3 y otros medicamentos), informe a su médico.

Uso de LECTRUM® 3 y otros medicamentos

No se han descrito interacciones con otros medicamentos.

Informe a su médico si toma medicamentos para tratar las arritmias del corazón, algunos antibióticos, algunos antidepresivos u otros medicamentos que puedan provocar cambios en el electrocardiograma.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. USO APROPIADO DE LECTRUM® 3

Siga exactamente las instrucciones de administración de LECTRUM® 3 indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal para el tratamiento por carcinoma de próstata, es una inyección intramuscular una vez cada tres meses durante el período estipulado por el médico.

Su médico le indicará la duración del tratamiento. No suspenda el tratamiento antes, ya que aunque ya se encuentre mejor, su enfermedad podría empeorar o volver a aparecer.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, LECTRUM® 3 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cáncer de próstata

En estudios clínicos, las reacciones adversas siguientes ocurren en un 5% o más de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida:

- | | |
|---|--|
| - Aparato cardiovascular: | edema |
| - Aparato digestivo: | nausea, vómito |
| - Sistema endocrino: | disminución del tamaño de los testículos*,
sofocos*, sudoración*, impotencia* |
| - Sistema nervioso central/ periférico: | dolor generalizado |
| - Aparato respiratorio: | disnea |
| - Misceláneos: | astenia |

En estos mismos estudios, se reportaron las siguientes reacciones adversas en menos de 5% de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida:

- | | |
|---|--|
| - Aparato cardiovascular: | angina, arritmia cardíaca |
| - Aparato digestivo: | anorexia, diarrea |
| - Sistema endócrino: | ginecomastia, disminución de la libido |
| - Sistema musculo-esquelético: | dolor óseo, mialgia |
| - Sistema nervioso central/ periférico: | parestesia, insomnio |
| - Aparato respiratorio: | hemoptisis |
| - Sistema cutáneo: | dermatitis, reacciones locales de la piel,
crecimiento del pelo |
| - Aparato urogenital: | disuria, polaquiuria, urgencia urinaria, dolor
testicular |
| - Misceláneos: | diabetes, fiebre, escalofríos, nódulos duros en
la orofaringe, aumento del calcio sérico, |



aumento de peso, aumento del ácido úrico sérico. Se han reportado reacciones en el sitio de inyección, incluyendo dolor, inflamación, absceso estéril, induración y hematoma

* Efectos fisiológicos de la disminución de la testosterona

Efectos adversos adicionales

Aparato cardiovascular:

insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, cambios en el ECG/isquemia, infarto de miocardio, soplo, flebitis/trombosis, embolia pulmonar, episodio isquémico transitorio, prolongación del intervalo QT, bradicardia, várices

- Aparato digestivo:

constipación, disfagia, alteraciones gastrointestinales y sangrado, disfunción hepática, úlcera péptica, pólipos rectales, eructos, abdomen alargado, úlcera duodenal, aumento del apetito, sed/boca seca

- Aparato respiratorio:

tos, roce pleural, fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, cambios respiratorios, congestión de los senos nasales, enfisema, hemoptosis, edema pulmonar, aumento de esputo, epistaxis, faringitis, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial

- Desorden hepatobiliar

lesión hepática seria inducida por drogas

- Sistema endócrino:

dolor de las mamas o sensibilidad, aumento de la libido, aumento del tamaño de la tiroides

- Sangre y sistema linfático:

anemia, disminución del número de glóbulos blancos

- Sistema musculo-esquelético:

síntomas similares a tenosinovitis, espondilitis anquilosante, dolor en las articulaciones, fibrosis pélvica

- Sistema nervioso central/periférico:

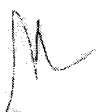
ansiedad, neuropatía periférica, fracturas/parálisis espinal, visión borrosa, mareos, alteraciones en la vista y el gusto, letargo, alteraciones de la memoria, cambios de ánimo, lentitud, síncope/pérdida de la conciencia, agitación, desordenes neuromusculares, alucinaciones, hipostesia, nerviosismo, ambliopía, ojos secos, tinnitus

- Sistema cutáneo:

exantema, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, carcinoma de piel/oído, sequedad en la piel, equimosis, pérdida de cabello, prurito, lesiones y pigmentación de la piel, desordenes del cabello

- Aparato urogenital:

dolor prostático, espasmos de la vejiga, incontinencia, aumento del volumen del pene, obstrucción urinaria, infección del tracto urinario, desorden urinario, balanitis, agrandamiento del busto, desorden del pene, desorden de los testículos





- Misceláneos:

Hipoglucemia, depresión,
infección/inflamación, cambios
oftalmológicos, tumores (hueso temporal) y
casos aislados de anafilaxia, celulitis,
neoplasma, reacciones del sitio de inyección,
linfoedema, deshidratación

Apoplejía pituitaria: Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de apoplejía pituitaria (síndrome clínico secundario a infarto de la glándula pituitaria) después de la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. En la mayoría de estos casos, se diagnosticó un adenoma hipofisario, con una mayoría de casos de apoplejía pituitaria ocurridos dentro de las 2 semanas de la primera dosis, y algunos en la primera hora. En estos casos, la apoplejía pituitaria se ha presentado como dolor de cabeza repentino, vómitos, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental y, a veces, colapso cardiovascular. Se requiere atención médica inmediata.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Si tomó más medicación de la indicada

No existe experiencia clínica de los efectos de una sobredosis aguda de acetato de leuprolida. En los estudios en animales se observó que la administración de dosis de 125 a 250 veces y 250 a 500 veces más elevadas de lo recomendado para el uso en niños y adultos dio lugar a disnea (falta de aire), disminución de la actividad e irritación local en el lugar de inyección. En caso de sobredosis el paciente debe ser monitorizado y acompañado.

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

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

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

5. CONSERVACIÓN DE LECTRUM® 3

No utilice LECTRUM® 3 después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Protegido de la luz y no congelar. Mantener este producto en su empaque hasta su uso.

Debido a que la leuprolida liofilizada y el disolvente, no contienen conservantes, la suspensión reconstituida debe ser usada inmediatamente después de la preparación y toda porción no usada debe ser desechada.

Conservado conforme a estas recomendaciones, el producto se mantendrá apropiado para su uso hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Fórmula:

Cada frasco ampolla de Lectrum 3 contiene:

Acetato de leuprolida..... 22,5 mg.

Excipientes: Gelatina 2,00 mg; ácido poliláctico 210,00 mg; manitol 40,00 mg.

Cada ampolla de disolvente contiene:

Carboximetilcelulosa sódica 10,0 mg; manitol 100,0 mg; polisorbato 80 2,0 mg; agua para inyectables c.s.p. 2,0 ml.

Presentaciones:

LECTRUM® 3 conteniendo 1 frasco ampolla más 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa descartable y 2 agujas 22G ½.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.819

Elaborado en:

Ruta Nacional 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda, Paraná, Entre Ríos, Argentina

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:
0800-555-2246 (OPCION 2).

INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PROFESIONAL SANITARIO

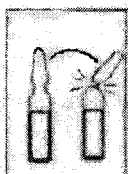
Forma de administración:

Cada frasco ampolla de microesferas liofilizadas de LECTRUM® 3 se reconstituye con 1,5 ml de disolvente. Agitar bien hasta suspensión homogénea de aspecto lechoso.

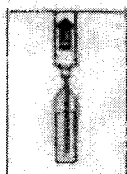
Emplear una aguja 22G ½ (40/70).

Instrucciones de uso:

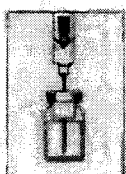
- 1- Verificar que todo el contenido de la ampolla de disolvente esté en el cuerpo de la ampolla. Presionar hasta romper el cuello de la ampolla. (A)
- 2- Con la aguja y jeringa que provee el kit, extraer 1,5 ml de disolvente. Desechar el resto. (B)
- 3- Retirar la tapa de plástico del frasco ampolla e inyectar el disolvente dentro del frasco. (C)
- 4- Agitar el frasco ampolla de manera de obtener una suspensión uniforme de aspecto lechoso. (D)
- 5- Extraer todo el contenido del frasco ampolla inclinando levemente el frasco ampolla y colocando el bisel de la aguja en el fondo del mismo. No invertir el frasco ampolla. (E)
- 6- Desinfectar la piel donde va a ser aplicada la inyección e inyectar el contenido de la jeringa utilizando la segunda aguja que provee el kit.



A



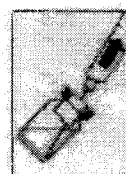
B



C

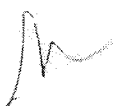


D



E

Fecha de última revisión: Junio 2017 (CDS 5/2017). Aprobado por Disposición N°





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-35502780-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Diciembre de 2017

Referencia: inf pacientes 3 22,5 mg 10858-17-2 Certif 48819

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.28 16:15:54 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.28 16:15:55 -03'00'



SANDOZ



PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

LECTRUM® 3,75 mg

Acetato de leuprolida

Inyectable liofilizado

Industria Argentina - Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico o farmacéutico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

1. Qué es LECTRUM® 3,75 mg y para qué se utiliza
2. Antes de usar LECTRUM® 3,75 mg
3. Uso apropiado de LECTRUM® 3,75 mg
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de LECTRUM® 3,75 mg
6. Información adicional

1. QUÉ ES LECTRUM® 3,75 mg Y PARA QUÉ SE UTILIZA

LECTRUM® 3,75 mg es un medicamento que pertenece al grupo de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina.

LECTRUM® 3,75 mg se utiliza para el tratamiento del leiomioma uterino (fibroma uterino) durante un periodo de 6 meses. Este tratamiento puede emplearse como medida preoperatoria y coadyuvante a la cirugía o como tratamiento sintomático alternativo definitivo en las mujeres cercanas a la menopausia que no desean la cirugía. Junto con un tratamiento con suplemento de hierro se utiliza para tratar la anemia causada por fibromas.

Se utiliza para el tratamiento paliativo del carcinoma de próstata avanzado.

También está indicado en el tratamiento de la endometriosis durante un periodo de 6 meses. Puede emplearse solo o como terapia conjunta con la cirugía.

Se utiliza en el tratamiento de la pubertad precoz central, diagnosticada clínicamente por la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los ocho años en niñas y de los nueve en niños.

2. ANTES DE USAR LECTRUM® 3,75 mg

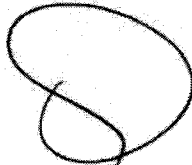
No usar LECTRUM® 3,75 mg si

- es hipersensible al acetato de leuprolida o nonapéptidos similares o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento,
- está embarazada o cree que pudiera estarlo durante el tratamiento,
- está en periodo de lactancia.
- tiene sangrado vaginal sin diagnóstico

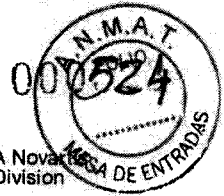
Precauciones y advertencias

Tenga especial cuidado con LECTRUM® 3,75 mg

1/9


Novartis Argentina S.A.
IF-2017-35502588-APN/DERM/ANMAT
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15101
Apoderado

página 1 de 9



- Generalmente se produce un aumento en sangre de la hormona sexual masculina (testosterona) y los esteroides sexuales femeninos durante la primera semana de tratamiento. Esto puede llevar a un empeoramiento temporal de los síntomas relacionados con la enfermedad y también a la aparición de nuevos síntomas que no se habían experimentado hasta ese momento. Estos síntomas incluyen especialmente dolor de huesos, trastornos al orinar o presión sobre la médula espinal. Estos síntomas remiten normalmente al continuar el tratamiento. Si los síntomas no remiten o empeoran, debe contactar inmediatamente con su médico.
- Si experimenta obstrucción de las vías urinarias, presencia de sangre en la orina o lesiones metastásicas vertebrales y/o cerebrales. En estos casos su médico deberá controlarlo durante las primeras semanas del tratamiento.
- Se han reportado casos de hiperglucemia y aumento de riesgo de desarrollar diabetes, su médico deberá controlarlo periódicamente.
- Puede producirle pérdida de la densidad mineral ósea con riesgo de fracturas por osteoporosis.
- Puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, si posee otros factores de riesgo cardiovascular informe a su médico.
- Si tiene antecedentes de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (registro de la actividad eléctrica del corazón), desequilibrio de sales en sangre o toma medicamentos que pueden provocar cambios en el electrocardiograma (ver Uso de LECTRUM® 3,75 mg y otros medicamentos), informe a su médico.

Pubertad precoz central:

- siga las instrucciones del médico ya que no hacerlo puede significar el retorno de los signos de la pubertad.
- puede observarse un empeoramiento de los síntomas clínicos durante la primera fase del tratamiento.
- es posible que el médico efectúe pruebas para establecer correctamente la dosis.
- sepa que son los padres los que deben aceptar el esquema de tratamiento para que la terapia tenga éxito.

Uso de LECTRUM® 3,75 mg y otros medicamentos

No se han descrito interacciones con otros medicamentos.

Informe a su médico si toma medicamentos para tratar las arritmias del corazón, algunos antibióticos, algunos antidepresivos u otros medicamentos que puedan provocar cambios en el electrocardiograma.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

LECTRUM® 3,75 mg está contraindicado en mujeres embarazadas o que pudieran estarlo durante el tratamiento.

Se desconoce si el acetato de leuprolida se elimina por la leche materna, por lo tanto LECTRUM® 3,75 mg no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

3. USO APROPIADO DE LECTRUM® 3,75 mg

Siga exactamente las instrucciones de administración de LECTRUM® 3,75 mg indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

M



SANDOZ A Novartis Division

La dosis normal en las mujeres en tratamiento por miomas uterinos o endometriosis es una inyección intramuscular una vez al mes durante un período máximo de 6 meses.

La dosis normal para el tratamiento por carcinoma de próstata, es una inyección intramuscular una vez al mes durante el período estipulado por el médico.

En la pubertad precoz:

- la dosis debe ser individualizada para cada niño según el peso. Los niños más jóvenes requieren dosis más altas.

- Dosis inicial: la dosis inicial recomendada es 0,3 mg/kg de peso cada cuatro semanas (mínimo 7,5 mg) administrada por vía intramuscular, según el siguiente esquema:

PESO	DOSIS
< 25 kg	7,5 mg
25 - 37,5 kg	11,25 mg
> 37,5 kg	15 mg

- Dosis de mantenimiento: la dosis puede aumentarse a intervalos de 3,75 mg cada 4 semanas hasta conseguir una dosis máxima total de 15 mg.

Su médico le indicará la duración del tratamiento. No suspenda el tratamiento antes, ya que aunque ya se encuentre mejor, su enfermedad podría empeorar o volver a aparecer.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, LECTRUM®3,75 mg puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cáncer de próstata

En estudios clínicos, las reacciones adversas siguientes ocurren en un 5% o más de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida:

- Aparato cardiovascular: edema
- Aparato digestivo: náusea, vómito
- Sistema endocrino: disminución del tamaño de los testículos*, sofocos*, sudoración*, impotencia*
- Sistema nervioso central/ periférico: dolor generalizado
- Aparato respiratorio: disnea
- Misceláneos: astenia

En estos mismos estudios, se reportaron las siguientes reacciones adversas en menos de 5% de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida:

- Aparato cardiovascular: angina, arritmia cardíaca
- Aparato digestivo: anorexia, diarrea
- Sistema endocrino: ginecomastia, disminución de la libido
- Sistema musculo-esquelético: dolor óseo, mialgia
- Sistema nervioso central/ periférico: parestesia, insomnio
- Aparato respiratorio: hemoptisis
- Sistema cutáneo: dermatitis, reacciones locales de la piel, crecimiento del pelo
- Aparato urogenital: disuria, polaquiuria, urgencia urinaria, dolor testicular
- Misceláneos: diabetes, fiebre, escalofríos, nódulos duros en la orofaringe, aumento del calcio sérico, aumento de peso, aumento del ácido úrico



SANDOZ A Novartis Division

sérico. Se han reportado reacciones en el sitio de inyección, incluyendo dolor, inflamación, absceso estéril, induración y hematoma

* Efectos fisiológicos de la disminución de la testosterona

Efectos adversos adicionales

Aparato cardiovascular:

insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, cambios en el ECG/isquemia, infarto de miocardio, soplo, flebitis/trombosis, embolia pulmonar, episodio isquémico transitorio, prolongación del intervalo QT, bradicardia, vórices

- Aparato digestivo:

constipación, disfagia, alteraciones gastrointestinales y sangrado, disfunción hepática, úlcera péptica, pólipos rectales, eructos, abdomen alargado, úlcera duodenal, aumento del apetito, sed/boca seca

- Aparato respiratorio:

tos, roce pleural, fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, cambios respiratorios, congestión de los senos nasales, enfisema, hemoptosis, edema pulmonar, aumento de esputo, epistaxis, faringitis, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial

- Desorden hepatobiliar

lesión hepática seria inducida por drogas

- Sistema endócrino:

dolor de las mamas o sensibilidad, aumento de la libido, aumento del tamaño de la tiroides

- Sangre y sistema linfático:

anemia, disminución del número de glóbulos blancos

- Sistema musculo-esquelético:

síntomas similares a tenosinovitis, espondilitis anquilosante, dolor en las articulaciones, fibrosis pélvica

- Sistema nervioso central/periférico:

ansiedad, neuropatía periférica, fracturas/parálisis espinal, visión borrosa, mareos, alteraciones en la vista y el gusto, letargo, alteraciones de la memoria, cambios de ánimo, lentitud, síncope/pérdida de la conciencia, agitación, desordenes neuromusculares, alucinaciones, hipostesia, nerviosismo, ambliopía, ojos secos, tinnitus

- Sistema cutáneo:

exantema, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, carcinoma de piel/oído, sequedad en la piel, equimosis, pérdida de cabello, prurito, lesiones y pigmentación de la piel, desordenes del cabello

- Aparato urogenital:

dolor prostático, espasmos de la vejiga, incontinencia, aumento del volumen del pene, obstrucción urinaria, infección del tracto urinario, desorden urinario, balanitis,

- Misceláneos:

agrandamiento del busto, desorden del pene, desorden de los testículos
Hipoglucemia, depresión,
infección/inflamación, cambios oftalmológicos, tumores (hueso temporal) y casos aislados de anafilaxia, celulitis, neoplasma, reacciones del sitio de inyección, linfoedema, deshidratación

Uso ginecológico

En estudios clínicos para el tratamiento de la endometriosis y fibroma uterino, las siguientes reacciones adversas ocurrieron en 5% o más de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida 3,75 mg:

- Aparato cardiovascular:
- Aparato digestivo:

edema
nausea, vómito, alteraciones gastrointestinales*

- Sistema endócrino:

sofocos*, sudoración*, cambios en las mamas* (dolor e hipersensibilidad), disminución de la libido*, efectos andrógeno-dependientes (virilidad, acné, seborrea, hirsutismo, cambio en la voz)

- Sistema musculo-esquelético:
- Sistema nerviosos central/periférico:

mialgia, alteración de las articulaciones
depresión*/fragilidad emocional, dolor de cabeza*, mareos, insomnio*/alteraciones del sueño, dolor generalizado, alteraciones neuromusculares, nerviosismo, parestesia

- Sistema cutáneo:
- Aparato urogenital:
- Misceláneos:

reacciones cutáneas locales
vaginitis*
astenia, pérdida o aumento de peso

En estos mismos estudios, se reportaron las siguientes reacciones adversas en menos de 5% de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida 3,75 mg:

- Aparato cardiovascular:
- Aparato digestivo:
- Sistema musculo-esquelético:
- Sistema nerviosos central/periférico:
- Sistema tegmental:
- Aparato urogenital:
- Misceláneos:

palpitaciones, síncope, taquicardia
boca seca, constipación, diarrea, flatulencia, cambios en el apetito
mialgia, hipertonia
ansiedad, desordenes de personalidad, alteraciones de la memoria, delirio
equimosis, alopecia, desordenes del cabello, cambios ungueales
disuria
alteraciones oftalmológicas, linfadenopatía, aumento o ganancia de peso, astenia, pérdida o aumento de peso, alteración del gusto, olor vaginal, síntomas gripales. Se han reportado reacciones en el sitio de inyección, incluyendo dolor, inflamación, absceso estéril, induración y hematoma



SANDOZ A Novartis Division

Otras reacciones adversas en mujeres adultas son: amenorrea o sangrado vaginal leve e irregular.
*Efectos fisiológicos de la disminución de estrógenos.

Efectos adversos comunes

- | | |
|-----------------------|---|
| - General: | Reacciones del sitio de inyección |
| - Psiquiátricos: | Labilidad emocional |
| - Sistema nervioso: | Dolor de cabeza |
| - Aparato digestivo: | Dolor abdominal, calambres abdominales, náuseas, vómitos. |
| - Sistema cutáneo: | acné |
| - Aparato urogenital: | vaginitis, sangrado vaginal, manchado, descarga |

Pubertad precoz

En general, la aparición de manchas vaginales con tratamiento continuo (después de una posible hemorragia por retirada en el primer mes de tratamiento) debe evaluarse como un signo de potencial baja dosis. La supresión hipofisaria debe determinarse luego mediante una prueba de LHRH.

Efectos adversos muy raros

- | | |
|------------------|--|
| - Sistema inmune | Reacciones alérgicas generales (fiebre, sarpullido, picazón, reacciones anafilácticas) |
|------------------|--|

Efectos adversos adicionales

- | | |
|-------------------------------------|--|
| - Aparato cardiovascular: | Vasodilatación, bradicardia, hipertensión, desorden vascular periférico, síncope, hipotensión, palidez |
| - Aparato digestivo: | Constipación, dispepsia, disfagia, gingivitis, aumento del apetito |
| - Sistema endocrino: | aceleración de la madurez sexual, feminización, gota |
| - Sistema nervioso: | Depresión, hiperquiinesia, nerviosismo, somnolencia, alteración del ánimo, llanto, mareos, neuropatía periférica, convulsión, fractura espinal, parálisis |
| - Cuerpo entero | Dolor generalizado, agravamiento de tumor preexistente y disminución de la visión, reacción alérgica, olor corporal, fiebre, síndrome gripal, hipertrofia, infección púrpura |
| - Sistema hematológico y linfático: | Retraso del crecimiento, edema periférico, aumento de peso, disminución del apetito, obesidad, diabetes mellitus |
| - Sistema metabólico y nutricional: | Artralgia, desorden de articulaciones, mialgia, miopatía, dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, síntomas similares a la tenosinovitis |
| - Sistema musculoesquelético: | Llanto |
| - Psiquiátricos | Asma, epistaxis, faringitis, rinitis, sinusitis, tos |
| - Sistema respiratorio: | Seborrea, sarpullido incluyendo eritema |
| - Sistema cutáneo: | |

- Sistema urogenital: multiforme, alopecia, desorden del pelo, hirsutismo, leucoderma, desorden de las uñas, hipertrofia de la piel, hiperhidrosis, enrojecimiento
Desorden del cérvix/neoplasma, dismenorrea, ginecomastia/desordenes del busto, desorden menstrual, incontinencia urinaria, dolor de próstata
- General: Dolor en el sitio de inyección, hinchazón del sitio de inyección, astenia, trastorno de la marcha, absceso estéril, hematoma, endurecimiento y/o calor en el sitio de inyección, irritabilidad, dolor en el pecho
- Investigaciones: Disminución del conteo de células blancas, aumento de peso
- Laboratorio: Presencia de anticuerpos antinucleares y aumento de la eritrosedimentación

Puede ocurrir una reducción de la masa ósea con el uso de agonistas GnRH.

Apoplejía pituitaria: Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de apoplejía pituitaria (síndrome clínico secundario a infarto de la glándula pituitaria) después de la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. En la mayoría de estos casos, se diagnosticó un adenoma hipofisario, con una mayoría de casos de apoplejía pituitaria ocurridos dentro de las 2 semanas de la primera dosis, y algunos en la primera hora. En estos casos, la apoplejía pituitaria se ha presentado como dolor de cabeza repentino, vómitos, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental y, a veces, colapso cardiovascular. Se requiere atención médica inmediata.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Si tomó más medicación de la indicada

No existe experiencia clínica de los efectos de una sobredosis aguda de acetato de leuprolida. En los estudios en animales se observó que la administración de dosis de 125 a 250 veces y 250 a 500 veces más elevadas de lo recomendado para el uso en niños y adultos dio lugar a disnea (falta de aire), disminución de la actividad e irritación local en el lugar de inyección. En caso de sobredosis el paciente debe ser monitorizado y acompañado.

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

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

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

5. CONSERVACIÓN DE LECTRUM® 3,75 mg

No utilice LECTRUM® 3,75 mg después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Protegido de la luz y no congelar. Mantener este producto en su empaque hasta su uso.





SANDOZ A Novartis
Division

Debido a que la leuprolida liofilizada y el disolvente, no contienen conservantes, la suspensión reconstituida debe ser usada inmediatamente después de la preparación y toda porción no usada debe ser desechada.

Conservado conforme a estas recomendaciones, el producto se mantendrá apropiado para su uso hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Fórmula:

Cada frasco ampolla de Lectrum® 3,75 mg contiene:

Acetato de leuprolida..... 3,75 mg.

Excipientes: Gelatina 0,65 mg; PLGA 33,10 mg; manitol 6,60 mg.

Cada ampolla de disolvente contiene:

Carboximetilcelulosa sódica 7,50 mg; manitol 75,0 mg; polisorbato 80 1,5 mg; agua para inyectables c.s.p. 1,5 ml.

Presentaciones:

LECTRUM® 3,75 mg conteniendo 1 frasco ampolla más 1 ampolla de disolvente con kit (1 jeringa descartable y 2 agujas 22G ½).

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.819

Elaborado en:

Ruta Nacional 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda, Paraná, Entre Ríos, Argentina

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz: **0800-555-2246 (OPCION 2).**

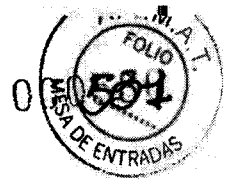
INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PROFESIONAL SANITARIO

Forma de administración:

Cada frasco ampolla de microesferas liofilizadas de LECTRUM® 3,75 mg se reconstituye con 1 ml de disolvente. Agitar bien hasta suspensión homogénea de aspecto lechoso.

Emplear una aguja 22G 1½ (40/70).

M

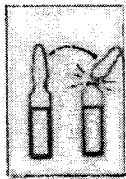


 **NOVARTIS**

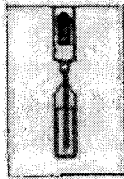
SANDOZ A Novartis
Division

Instrucciones de uso:

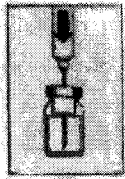
- 1- Verificar que todo el contenido de la ampolla de disolvente esté en el cuerpo de la ampolla. Presionar hasta romper el cuello de la ampolla. (A)
- 2- Con la aguja y jeringa que provee el kit, extraer 1 ml de disolvente. Desechar el resto. (B)
- 3- Retirar la tapa de plástico del frasco ampolla e inyectar el disolvente dentro del frasco. (C)
- 4- Agitar el frasco ampolla de manera de obtener una suspensión uniforme de aspecto lechoso. (D)
- 5- Extraer todo el contenido del frasco ampolla inclinando levemente el frasco ampolla y colocando el bisel de la aguja en el fondo del mismo. No invertir el frasco ampolla. (E)
- 6- Desinfectar la piel donde va a ser aplicada la inyección e inyectar el contenido de la jeringa utilizando la segunda aguja que provee el kit.



A



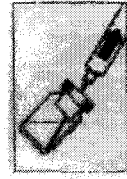
B



C



D



E

Fecha de última revisión: Junio 2017 (CDS 5/2017). Aprobado por Disposición N° _____

M



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-35502588-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Diciembre de 2017

Referencia: inf pacientes 3,75 mg 10858-17-2 Certif 48819

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.28 16:15:27 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.28 16:15:28 -03'00'

- Se han reportado casos de hiperglucemia y aumento de riesgo de desarrollar diabetes, su médico deberá controlarlo periódicamente.
- Puede producirle pérdida de la densidad mineral ósea con riesgo de fracturas por osteoporosis.
- Puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, si posee otros factores de riesgo cardiovascular informe a su médico.
- Si tiene antecedentes de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (registro de la actividad eléctrica del corazón), desequilibrio de sales en sangre o toma medicamentos que pueden provocar cambios en el electrocardiograma (ver Uso de LECTRUM® 7,5 mg y otros medicamentos), informe a su médico.

Pubertad precoz central:

- siga las instrucciones del médico ya que no hacerlo puede significar el retorno de los signos de la pubertad.
- puede observarse un empeoramiento de los síntomas clínicos durante la primera fase del tratamiento.
- es posible que el médico efectúe pruebas para establecer correctamente la dosis.
- sepa que son los padres los que deben aceptar el esquema de tratamiento para que la terapia tenga éxito.

Uso de LECTRUM® 7,5 mg y otros medicamentos

No se han descrito interacciones con otros medicamentos.

Informe a su médico si toma medicamentos para tratar las arritmias del corazón, algunos antibióticos, algunos antidepresivos u otros medicamentos que puedan provocar cambios en el electrocardiograma.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. USO APROPIADO DE LECTRUM® 7,5 mg

Siga exactamente las instrucciones de administración de LECTRUM® 7,5 mg indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal para el tratamiento por carcinoma de próstata, es una inyección intramuscular una vez al mes durante el período estipulado por el médico.

En la pubertad precoz:

- la dosis debe ser individualizada para cada niño según el peso. Los niños más jóvenes requieren dosis más altas.
- Dosis inicial: la dosis inicial recomendada es 0,3 mg/kg de peso cada cuatro semanas (mínimo 7,5 mg) administrada por vía intramuscular, según el siguiente esquema:

PESO	DOSIS
< 25 kg	7,5 mg
25 - 37,5 kg	11,25 mg
> 37,5 kg	15 mg

- Dosis de mantenimiento: la dosis puede aumentarse a intervalos de 3,75 mg cada 4 semanas hasta conseguir una dosis máxima total de 15 mg.

Su médico le indicará la duración del tratamiento. No suspenda el tratamiento antes, ya que aunque ya se encuentre mejor, su enfermedad podría empeorar o volver a aparecer.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, LECTRUM® 7,5 mg puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.



Cáncer de próstata

En estudios clínicos, las reacciones adversas siguientes ocurren en un 5% o más de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida:

- Aparato cardiovascular: edema
- Aparato digestivo: náusea, vómito
- Sistema endocrino: disminución del tamaño de los testículos*, sofocos*, sudoración*, impotencia*
- Sistema nervioso central/ periférico: dolor generalizado
- Aparato respiratorio: disnea
- Misceláneos: astenia

En estos mismos estudios, se reportaron las siguientes reacciones adversas en menos de 5% de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida:

- Aparato cardiovascular: angina, arritmia cardíaca
- Aparato digestivo: anorexia, diarrea
- Sistema endocrino: ginecomastia, disminución de la libido
- Sistema musculo-esquelético: dolor óseo, mialgia
- Sistema nervioso central/ periférico: parestesia, insomnio
- Aparato respiratorio: hemoptisis
- Sistema cutáneo: dermatitis, reacciones locales de la piel, crecimiento del pelo
- Aparato urogenital: disuria, polaquiuria, urgencia urinaria, dolor testicular
- Misceláneos: diabetes, fiebre, escalofríos, nódulos duros en la orofaringe, aumento del calcio sérico, aumento de peso, aumento del ácido úrico sérico. Se han reportado reacciones en el sitio de inyección, incluyendo dolor, inflamación, absceso estéril, induración y hematoma

* Efectos fisiológicos de la disminución de la testosterona

Efectos adversos adicionales

- Aparato cardiovascular: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, cambios en el ECG/isquemia, infarto de miocardio, soplo, flebitis/trombosis, embolia pulmonar, episodio isquémico transitorio, prolongación del intervalo QT, bradicardia, várices
- Aparato digestivo: constipación, disfagia, alteraciones gastrointestinales y sangrado, disfunción hepática, úlcera péptica, pólipos rectales, eructos, abdomen alargado, úlcera duodenal, aumento del apetito, sed/boca seca
- Aparato respiratorio: tos, roce pleural, fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, cambios respiratorios, congestión de los senos nasales, enfisema, hemoptosis, edema pulmonar, aumento de esputo, epistaxis, faringitis, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial
- Desorden hepatobiliar: lesión hepática sería inducida por drogas
- Sistema endocrino: dolor de las mamas o sensibilidad, aumento de la libido, aumento del tamaño de la



- Sangre y sistema linfático:
 - tiroides
 - anemia, disminución del número de glóbulos blancos
- Sistema musculo-esquelético:
 - síntomas similares a tenosinovitis, espondilitis anquilosante, dolor en las articulaciones, fibrosis pélvica
- Sistema nervioso central/periférico:
 - ansiedad, neuropatía periférica, fracturas/parálisis espinal, visión borrosa, mareos, alteraciones en la vista y el gusto, letargo, alteraciones de la memoria, cambios de ánimo, lentitud, síncope/pérdida de la conciencia, agitación, desordenes neuromusculares, alucinaciones, hipostesia, nerviosismo, ambliopía, ojos secos, tinnitus
- Sistema cutáneo:
 - exantema, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, carcinoma de piel/oído, sequedad en la piel, equimosis, pérdida de cabello, prurito, lesiones y pigmentación de la piel, desordenes del cabello
- Aparato urogenital:
 - dolor prostático, espasmos de la vejiga, incontinencia, aumento del volumen del pene, obstrucción urinaria, infección del tracto urinario, desorden urinario, balanitis, agrandamiento del busto, desorden del pene, desorden de los testículos
- Misceláneos:
 - Hipoglucemia, depresión, infección/inflamación, cambios oftalmológicos, tumores (hueso temporal) y casos aislados de anafilaxia, celulitis, neoplasma, reacciones del sitio de inyección, linfoedema, deshidratación

Pubertad precoz

En general, la aparición de manchas vaginales con tratamiento continuo (después de una posible hemorragia por retirada en el primer mes de tratamiento) debe evaluarse como un signo de potencial baja dosis. La supresión hipofisaria debe determinarse luego mediante una prueba de LHRH.

Efectos adversos muy raros

- Sistema inmune
 - Reacciones alérgicas generales (fiebre, sarpullido, picazón, reacciones anafilácticas)
- Efectos adversos adicionales
 - Aparato cardiovascular:
 - Vasodilatación, bradicardia, hipertensión, desorden vascular periférico, síncope, hipotensión, palidez
 - Aparato digestivo:
 - Constipación, dispepsia, disfagia, gingivitis, aumento del apetito
 - Sistema endocrino:
 - aceleración de la madurez sexual, feminización, gota
 - Sistema nervioso:
 - Depresión, hiperquiinesia, nerviosismo, somnolencia, alteración del ánimo, llanto, mareos, neuropatía periférica, convulsión,



- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Cuerpo entero - Sistema hematológico y linfático: - Sistema metabólico y nutricional: - Sistema musculo-esquelético: - Psiquiátricos - Sistema respiratorio: - Sistema cutáneo: - Sistema urogenital: - General: - Investigaciones - Laboratorio | <p>fractura espinal, parálisis</p> <p>Dolor generalizado, agravamiento de tumor preexistente y disminución de la visión, reacción alérgica, olor corporal, fiebre, síndrome gripal, hipertrofia, infección púrpura</p> <p>Retraso del crecimiento, edema periférico, aumento de peso, disminución del apetito, obesidad, diabetes mellitus</p> <p>Artralgia, desorden de articulaciones, mialgia, miopatía, dolor musculo-esquelético, dolor en extremidades, síntomas similares a la tenosinovitis</p> <p>Llanto</p> <p>Asma, epistaxis, faringitis, rinitis, sinusitis, tos</p> <p>Seborrea, sarpullido incluyendo eritema multiforme, alopecia, desorden del pelo, hirsutismo, leucoderma, desorden de las uñas, hipertrofia de la piel, hiperhidrosis, enrojecimiento</p> <p>Desorden del cérvix/neoplasma, dismenorrea, ginecomastia/desordenes del busto, desorden menstrual, incontinencia urinaria, dolor de próstata</p> <p>Dolor en el sitio de inyección, hinchazón del sitio de inyección, astenia, trastorno de la marcha, absceso estéril, hematoma, endurecimiento y/o calor en el sitio de inyección, irritabilidad, dolor en el pecho</p> <p>Disminución del conteo de células blancas, aumento de peso</p> <p>Presencia de anticuerpos antinucleares y aumento de la eritrosedimentación</p> |
|--|--|

Puede ocurrir una reducción de la masa ósea con el uso de agonistas GnRH.

Apoplejía pituitaria: Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de apoplejía pituitaria (síndrome clínico secundario a infarto de la glándula pituitaria) después de la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. En la mayoría de estos casos, se diagnosticó un adenoma hipofisario, con una mayoría de casos de apoplejía pituitaria ocurridos dentro de las 2 semanas de la primera dosis, y algunos en la primera hora. En estos casos, la apoplejía pituitaria se ha presentado como dolor de cabeza repentino, vómitos, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental y, a veces, colapso cardiovascular. Se requiere atención médica inmediata.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Si tomó más medicación de la indicada

No existe experiencia clínica de los efectos de una sobredosis aguda de acetato de leuprolida. En los estudios en animales se observó que la administración de dosis de 125 a 250 veces y 250 a 500 veces más elevadas de lo recomendado para el uso en niños y adultos dio lugar a disnea (falta de aire), disminución de la actividad e irritación local en el lugar de inyección. En caso de sobredosis el paciente debe ser monitorizado y acompañado.



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

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

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

5. CONSERVACIÓN DE LECTRUM® 7,5 mg

No utilice LECTRUM® 7,5 mg después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Protegido de la luz y no congelar. Mantener este producto en su empaque hasta su uso.

Debido a que la leuprolida liofilizada y el disolvente, no contienen conservantes, la suspensión reconstituida debe ser usada inmediatamente después de la preparación y toda porción no usada debe ser desechada.

Conservado conforme a estas recomendaciones, el producto se mantendrá apropiado para su uso hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Fórmula:

Cada frasco ampolla de Lectrum 7,5 mg contiene:

Acetato de leuprolida..... 7,5 mg.

Excipientes: Gelatina 1,30 mg; PLGA 66,20 mg; manitol 13,20 mg.

Cada ampolla de disolvente contiene:

Carboximetilcelulosa sódica 7,50 mg; manitol 75,0 mg; polisorbato 80 1,5 mg; agua para inyectables c.s.p. 1,5 ml.

Presentaciones:

LECTRUM® 7,5 mg conteniendo 1 frasco ampolla más 1 ampolla de disolvente con kit (1 jeringa descartable y 2 agujas 22G ½).

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.819

Elaborado en:


Ruta Nacional 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda, Paraná, Entre Ríos, Argentina

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:
0800-555-2246 (OPCION 2).



INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PROFESIONAL SANITARIO

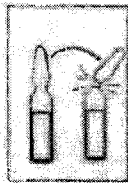
Forma de administración:

Cada frasco ampolla de microesferas liofilizadas de LECTRUM® 7,5 mg se reconstituye con 1 ml de disolvente. Agitar bien hasta suspensión homogénea de aspecto lechoso.

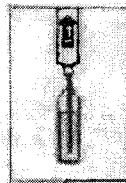
Emplear una aguja 22G 1½ (40/70).

Instrucciones de uso:

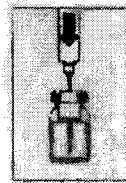
- 1- Verificar que todo el contenido de la ampolla de disolvente esté en el cuerpo de la ampolla. Presionar hasta romper el cuello de la ampolla. (A)
- 2- Con la aguja y jeringa que provee el kit, extraer 1 ml de disolvente. Desechar el resto. (B)
- 3- Retirar la tapa de plástico del frasco ampolla e inyectar el disolvente dentro del frasco. (C)
- 4- Agitar el frasco ampolla de manera de obtener una suspensión uniforme de aspecto lechoso. (D)
- 5- Extraer todo el contenido del frasco ampolla inclinando levemente el frasco ampolla y colocando el bisel de la aguja en el fondo del mismo. No invertir el frasco ampolla. (E)
- 6- Desinfectar la piel donde va a ser aplicada la inyección e inyectar el contenido de la jeringa utilizando la segunda aguja que provee el kit.



A



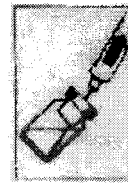
B



C



D



E

Fecha de última revisión: Junio 2017 (CDS 5/2017). Aprobado por Disposición N° _____

M



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-35501047-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Diciembre de 2017

Referencia: inf pacientes 7,5 mg 10858-17-2 Certif 48819

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.28 16:11:52 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.28 16:11:56 -03'00'