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

DISPOSICIÓN Nº 7426

BUENOS AIRES, 31 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001802-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para la Especialidad Medicinal denominada METOCRIS / MICOFENOLATO DE MOFETILO, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 500 mg, aprobada por Certificado Nº 52.610.

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.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 281 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada METOCRIS / MICOFENOLATO DE MOFETILO, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 500 mg, aprobada por Certificado Nº 52.610 y Disposición Nº 6718/05, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 185 a 214, 217 a 247, 250 a 280 (prospectos), 183 a 184, 215 a 216 y 248 a 249 (rótulos).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6718/05 los prospectos y rótulos autorizados por las fojas 248 a

280, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.610 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001802-10-1

DISPOSICIÓN Nº 7426

nc

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 7426 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.610 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: METOCRIS / MICOFENOLATO DE MOFETILO,

Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6718/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007293-04-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos y rótulos.	Disposición N° 6718/05.-	Prospectos y rótulos de fs. 183 a 280, corresponde desglosar de fs. 248 a 280.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.610 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 31 OCT 2011 ....., del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-001802-10-1

DISPOSICIÓN Nº

nc 7426

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

LKM

Absolutamente Confiable

P.N.M.T. FOJA 248 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

METOCRIS

MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina *Venta bajo receta*

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

MICOFENOLATO DE MOFETILO.....500,00 mg

Celulosa microcristalina.....244,00 mg

Croscarmelosa sódica.....32,40 mg

Estearato de magnesio.....12,20 mg

Povidona.....24,40 mg

Opadry blanco.....24,00 mg

PRESENTACIONES

*10 comprimidos recubiertos

CONSERVACION

Consérvese a temperatura menor a 30°C y en lugar seco. Protéjase de la luz.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas"

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 52.610

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM 26

Absolutamente Confiable

FOLIO 244 MESA DE ENTRADA

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2436/38 (C1428AUN)- Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Mario Malaspina – Farmacéutico

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando- Pcia. de Buenos Aires

Lote Nº: Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Fecha última revisión: .../.../...

*Nota: mismo texto para envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200 y 500 comprimidos recubiertos siendo los tres últimos de uso hospitalario exclusivo.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

PROYECTO DE PROSPECTO

METOCRIS

MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina *Venta bajo receta*

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Micofenolato de mofetilo	500,00 mg
Celulosa microcristalina	244,00 mg
Croscarmelosa sódica	32,40 mg
Estearato de magnesio	12,20 mg
Povidona	24,40 mg
Opadry blanco	24,00 mg

CODIGO ATC

L04AA06

ACCION TERAPEUTICA

Inmunosupresor

INDICACIONES TERAPEUTICAS

METOCRIS está indicado para la prevención del rechazo del órgano en pacientes con trasplante alogénico de riñon, hígado o corazón.

METOCRIS debe utilizarse concomitantemente con ciclosporina y corticosteroides.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

FOLIO 251 MESA DE ENTRADAS

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción

El Micofenolato de mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del ácido micofenólico (MPA). El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosin-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH), que inhibe, por tanto, la síntesis de novo de los nucleótidos de la guanosina, sin incorporación al ADN.

Farmacodinamia: El MPA tiene un efecto citostático más potente en los linfocitos que en otras células, porque la proliferación de los linfocitos T y B depende de forma crítica de la síntesis de novo de las purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar vías alternas.

El MPA inhibe la proliferación de linfocitos T y B como respuesta a la estimulación mitogénica y aloespecífica. La guanosina o desoxiguanosina tienen la capacidad de revertir los efectos citostáticos del fármaco. El micofenolato de mofetilo también suprime la formación de anticuerpos por linfocitos B.

El MPA actúa también previniendo la glucosilación de las glucoproteínas del linfocito y monocito involucradas en la adhesión a las células endoteliales inhibiendo así el reclutamiento de leucocitos en sitos de inflamación que causa el rechazo del injerto.

El Micofenolato de mofetilo no inhibe los primeros eventos en la activación de glóbulos blancos humanos mononucleares periféricos, tales como la producción de IL-1 e IL-2 pero bloquea la unión de estos eventos a la síntesis de ADN y proliferación de linfocitos.

Farmacocinética

Absorción

El micofenolato de mofetilo administrador por vía oral se absorbe de manera rápida y básicamente completa con una biodisponibilidad de 94%.

El AUC de MPA en pacientes con trasplante renal aumenta de manera proporcional con la dosis en pacientes que recibieron dosis múltiples de micofenolato de mofetilo hasta una dosis de 3 g/día.

Los alimentos no influyen en el grado de absorción (AUC deMPA) del micofenolato de mofetilo cuando se administra en dosis de 1.5 g dos veces al día

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

en pacientes sometidos a trasplante renal. Sin embargo, en presencia de alimentos se produce una disminución del 40% en la Cmáx del MPA.

Distribución

El micofenolato de mofetilo posee un volumen de distribución de 4.0 L/kg y a concentraciones clínicamente relevantes, una unión a proteínas plasmáticas (albúmina) del 97%.

A concentraciones que se observan normalmente en pacientes con trasplante renal, el glucuronido de micofenolato de mofetilo presenta una unión a proteínas plasmáticas de 82%. No obstante, a concentraciones mayores de MPAG (observado en pacientes con insuficiencia renal o función renal retardada del injerto), la unión del MPA puede reducirse como resultado de una competencia entre MPAG y MPA para la unión proteica.

En estudios *in vitro* compuestos tales como el salicilato son capaces de actuar sobre la unión del MPA a la albúmina sérica humana o proteínas plasmáticas aumentando la fracción libre del MPA. En concentraciones que excedieron lo encontrado clínicamente, la ciclosporina, digoxina, naproxeno, prednisona, propranolol, tacrolimus, teofilina, tolbutamida y warfarina no aumentaron la fracción libre de MPA. En concentraciones de hasta 100 µg/ml el MPA tuvo poco efecto sobre la unión de la warfarina, digoxina o propranolol, pero redujo la unión de teofilina de 53% a 45% y de fenitoína de 90% a 87%.

Metabolismo

Inmediatamente después de su administración oral, el micofenolato de mofetilo se metaboliza de manera presistémica a MPA, su metabolito activo. Luego el MPA se transforma en el glucurónido fenólico del MPA (MPAG) por acción de la glucuronil-transferasa. MPAG carece de actividad farmacológica. A través de una recirculación enterohepática, el MPAG se tranforma en MPA. Otros metabolitos como el N-(2-carboximetil)-morfolino, N-(2-hidroxietil)-morfolino y el N-óxido de N-(2-hidroxietil)-morfolino se recuperan en orina.

En el gráfico de concentración plasmática en función del tiempo para MPA los picos secundarios se obtienen normalmente entre 6 a 12 horas luego de la administración. La coadministración de colestiramina produce una reducción del

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

M.S.A.T. FOLIO 253 FECHA DE ENTRADA

40% en el AUC del MPA. Todo esto sugiere un papel importante de la recirculación enterohepática sobre las concentraciones plasmáticas del MPA.

Eliminación

La cantidad del fármaco excretada en forma de MPA con la orina de desdeñable (< 1% de la dosis). Tras la administración por vía oral de Micofenolato de mofetilo radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada era completa. Un 93% de la dosis se recuperó en la orina, y un 6% en la heces. La mayor parte (alrededor del 87%) de la dosis administrada se excreta por la orina en forma de MPAG.
Las concentraciones clínicas encontradas de MPA y MPAG no son removidas por hemodiálisis mientras que a concentraciones altas de MPAG (100 µg/ml) pequeños rastros de MPAG son removidos. Por la interferencia de la circulación enterohepática del medicamento, las sustancias secuestradoras de los ácidos biliares como la colestiramina reducen el área bajo la curva de MPA.
El MPA posee una vida media de 17.9 horas y un clearance de 193 ml/min luego de su administración por vía oral.

<u>Farmacocinética en poblaciones especiales</u>

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio con dosis orales únicas de Micofenolato de mofetilo el valor medio del AUC del MPA en los sujetos con insuficiencia renal crónica severa (índice de filtración glomerular o GFR < 25 ml/min/1.73 m²) fue alrededor de un 75% más alto que el valor medio registrado en individuos sanos normales.
Sin embargo, el valor medio de ABC del MPAG tras una dosis única fue 3-6 veces más alto en los sujetos con insuficiencia renal grave que en los que presentaban insuficiencia renal leve o en voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de Micofenolato de mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave.

Pacientes con retardo funcional del injerto renal

En pacientes con retardo funcional del injerto renal, el valor medio de AUC (0-12 horas) del MPA era comparable al observado en pacientes trasplantados pero sin

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

retardo. Es posible un aumento temporal en la fracción libre y en la concentración plasmática del MPA en pacientes con la función demorada del injerto renal pero no es necesario un ajuste de dosis.

El valor medio de AUC (0-12 horas) del MPAG era 2-3 veces más alto que en los pacientes sin retardo funcional del injerto.

En un estudio en el que participaron 8 pacientes con injerto primario no funcional luego del trasplante renal, las concentraciones plasmáticas del MPAG se acumularon alrededor de 6 a 8 veces después de dosis múltiples durante 28 días. La acumulación de MPA fue de alrededor de 1 a 2 veces.

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de MPA y MPAG experimentó relativamente pocos cambios por las lesiones del parénquima hepático en voluntarios con cirrosis alcohólica dosificados con MMF por vía oral o intravenosa. Los efectos de la hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Sin embargo, una hepatopatía con afectación predominantemente biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

Género

En un estudio realizado para observar posibles diferencias en la farmacocinética entre hombres y mujeres; el AUC promedio para el MPA (0 a 12 horas) para hombres fue de 32.0 µg*h/ml y para las mujeres de 36.5 µg*h/ml mientras que la Cmax promedio del MPA fue de 9.96 µg/ml para los hombres y 10.6 µg/ml para las mujeres. Estas diferencias no tienen importancia desde el punto de vista clínico.

Ancianos

No se ha realizado ningún estudio específico sobre la farmacocinética de Micofenolato de mofetilo en pacientes ancianos.

DOSIS Y ADMINISTRACION

La dosis inicial de METOCRIS deberá ser administrada tan pronto como sea posible después del trasplante renal, cardíaco o hepático. Los alimentos no

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM
Absolutamente Confiable

FOLIO 255 MESA DE ENTRADAS

influyen en el grado de absorción pero su consumo concomitante produce una disminución del 40% en la Cmax del MPA. Se recomienda administrar METOCRIS con el estómago vacío. Sin embargo, podrá administrarse con las comidas en pacientes trasplantados con función renal estable.

Dosis estándar para la profilaxis en la prevención del rechazo del trasplante renal: Se recomienda una dosis de 1 g de METOCRIS administrado oralmente dos veces al día para los pacientes sometidos a trasplante renal. Aunque la dosis de 1,5 g administrada dos veces al día (o sea 3 g diarios) fue utilizada en los estudios clínicos y mostró ser eficaz y segura, no se ha podido establecer la ventaja sobre la dosis de 2 g al día para los pacientes con trasplante renal. Los pacientes que reciben 2 g/día de micofenolato de mofetilo demostraron un perfil de seguridad superior, comparado con el de los pacientes que recibieron 3 g/día de micofenolato de mofetilo.

Dosis estándar para la profilaxis en la prevención del rechazo del trasplante cardíaco: se recomienda una dosis de 1.5 g de METOCRIS administrada por vía oral dos veces al día, es decir una dosis diaria de 3 g para pacientes sometidos a trasplante cardiaco.

Dosis estándar para la profilaxis en la prevención del rechazo del trasplante hepático: se recomienda una dosis de 1.5 g administrados oralmente dos veces al día (o sea 3 g diarios) para los pacientes sometidos a trasplante hepático.

<u>Pautas posológicas especiales</u>

Pacientes con neutrocitopenia: En caso de neutrocitopenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1.3 x 103/µl), se suspenderá la administración de METOCRIS o se reducirá la dosis y se mantendrá al paciente en estrecha vigilancia.

Pacientes con insuficiencia renal grave: En pacientes receptores de trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml/min/1.73 m2) fuera del post-trasplante inmediato o después del tratamiento del rechazo

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutewicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

FOLIO 256
MESA DE ENTRADAS

agudo o refractario, deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día. A estos pacientes se les debe mantener en estrecha observación.
No se conocen datos clínicos sobre pacientes sometidos a trasplante cardiaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Pacientes con retardo funcional del injerto renal: No es necesario ajustar la dosis en caso de retardo funcional del injerto renal.

Pacientes con insuficiencia hepática grave: no es necesario ajustar la dosis en pacientes receptores de trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático. Sin embargo, se desconoce si los ajustes de dosis pueden ser necesarios en el caso de otras enfermedades hepáticas. No hay datos disponibles sobre trasplantados cardíacos con enfermedad grave del parénquima hepático.

Ancianos: la dosis oral recomendada de 1 g dos veces al día para los pacientes con trasplante renal y de 1.5 g dos veces al día para los pacientes con trasplante cardiaco o hepático.

Niños: No se han determinado la seguridad toxicológica y la eficacia en niños. Los datos farmacocinéticos sobre trasplantes renales en pediatría son muy limitados. No se conocen datos farmacocinéticos sobre trasplantes cardiacos o hepáticos en pediatría.

Ajuste de dosis

Deberán evitarse dosis de METOCRIS superiores a 1 gramo administrado dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante en pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave, es decir, con un índice de filtración glomerular menor a 25 ml/min/1.73 m2). Estos pacientes serán cuidadosamente observados. Ajustes de dosis no serán necesarios en pacientes con retraso en la función del riñón trasplantado durante el período postoperatorio.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

M.S.A.T. FOLIO 257 MESA DE ENTRADAS

En el caso de que se observase neutropenia (RAN < $1.3x10^3$ /µL), el tratamiento deberá ser interrumpido o la dosis deberá ser reducida, además de realizarse pruebas diagnósticas adecuadas con el fin de manejar al paciente en forma apropiada.

CONTRAINDICACIONES

Se han descrito reacciones alérgicas a Micofenolato de mofetilo. Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Micofenolato de mofetilo o al ácido micofenólico.

ADVERTENCIAS

Linfoma y cáncer

Como ocurre en los tratamientos inmunosupresores con asociaciones medicamentosas, los pacientes que reciben Micofenolato de mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor corren un mayor riesgo de linfomas y otras enfermedades neoplásicas, en especial de la piel. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado.

Como en todos los pacientes con un riesgo elevado de cáncer cutáneo, debe limitarse la exposición a la luz solar y a los rayos UV, utilizando prendas de vestir protectoras y un filtro solar con un alto factor de protección.

Infecciones

La supresión excesiva del sistema inmune aumenta la susceptibilidad a las infecciones, incluyendo las infecciones oportunistas, infecciones fatales y sepsis. Dentro de las enfermedades oportunistas se incluye la activación de infecciones virales latentes.

Se informaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y neuropatía asociada a infección por el virus BK. Las características clínicas observadas con mas frecuentes fueron hemiparesia, apatía, confusión, deficiencias cognitivas y ataxia. Los casos informados generalmente tenían

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

M.S.A.T. FOLIO 258 MESA DE ENTRADA

factores de riesgo para LMP, incluyendo el tratamiento con terapia inmunosupresora e insuficiencia de la respuesta inmune.

Deberá por lo tanto considerarse la disminución de la inmunosupresión en pacientes con LMP. A su vez, los médicos deberán considerar también el riesgo que la inmunosupresión reducida representa para el injerto.

El virus BK se encuentra asociado con resultados graves como el deterioro de la función renal y la pérdida del injerto renal. Deberá considerarse la reducción de la inmunosupresión en pacientes con evidencia de neuropatía asociada al virus BK.

Neutropenia

Se reportaron casos de neutropenia grave (RAN < $0.5x10^3$/µl) en hasta un 2% de los pacientes con trasplante renal, hasta un 2,8% en pacientes con trasplante cardíaco y en hasta un 3,6% en pacientes con trasplante hepático que recibieron METOCRIS en dosis de 3 gramos por día. Deberá controlarse a los pacientes tratados con METOCRIS que presenten neutropenia. La neutropenia puede ser ocasionada por el METOCRIS mismo, medicamentos concomitantes, infecciones virales o alguna combinación de estas causas. En el caso de que se desarrolle neutropenia se deberá interrumpir el tratamiento o reducir la dosis de METOCRIS, realizarse las pruebas de diagnóstico adecuadas y tratar al paciente.

La neutropenia se observó con mayor frecuencia entre los 31 y 180 días luego del trasplante en pacientes que se encontraban bajo una tratamiento para la prevención del rechazo del injerto renal, cardíaco y hepático.

Los pacientes deberán notificar de inmediato cualquier evidencia de infección, moretones, sangrado o cualquier otra manifestación inesperada de la mielodepresión.

Aplasia Pura de Glóbulos Rojos

Casos de aplasia pura de glóbulos rojos o PRCA se notificaron durante el tratamiento con METOCRIS en combinación con otros agentes inmunosupresores. Se desconoce tanto el mecanismo por el cual el Micofenolato

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rułowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

M.S.A.T. FOLIO 254 MESA DE ENTRADAS

de mofetilo causa la PRCA como la contribución relativa de otros inmunosupresores y sus combinaciones en un régimen de inmunosupresión. En algunos casos, la PCRA se revierte reduciendo la dosis o interrumpiendo la terapia con METOCRIS. No obstante, debe tenerse en cuenta que la reducción de la inmunosupresión puede poner en peligro al injerto.

PRECAUCIONES

Generales

Los pacientes que estén bajo tratamiento con Micofenolato de mofetilo deberán ser advertidos que durante este período las vacunas pueden ser menos efectivas, asimismo que debe evitarse el uso de vacunas con organismos vivos atenuados. La vacuna contra la influenza deberá ser valorada. Los prescriptores deberán referirse a las guías internacionales de vacunas contra la influenza.

Debido a que Micofenolato de mofetilo ha sido asociado a un incremento en la incidencia de eventos adversos del aparato digestivo, incluyendo casos poco frecuentes de úlceras gastrointestinales, hemorragia y perforación, Micofenolato de mofetilo debe ser administrado con precaución en pacientes con problemas activos del aparato digestivo.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica severa (filtración glomerular <25 ml/min/1,73 m^2) a los que se les administró dosis únicas de METOCRIS presentaron valores plasmáticos de AUC del MPA y MPAG mas altos en comparación con los voluntarios sanos o los sujetos con una insuficiencia renal pero de menor grado. No se dispone de datos que aseguren la seguridad de la exposición a largo plazo a estos niveles de MPAG. La administración de dosis superiores a 1 gramo dos veces al día deberá evitarse en pacientes con trasplante renal, siendo los mismos cuidadosamente observados.

No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica severa. METOCRIS podrá usarse en estos pacientes cuando los beneficios potenciales superen los riesgos.

Como Micofenolato de mofetilo es un inhibidor de la inosina-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH), teóricamente debiera ser evitado en pacientes con

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

deficiencia hereditaria de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HGPRT), como en el caso del síndrome de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

En pacientes que recibieron un trasplante cardíaco, la incidencia general de para pacientes bajo tratamiento con METOCRIS de infecciones oportunistas fue un 10% superior en comparación con aquellos que recibieron terapia con azatioprina, No obstante, esta diferencia no se asoció con un aumento de la mortalidad debida a infección o sepsis entre los pacientes bajo tratamiento con METOCRIS. Asimismo, una mayor incidencia de infecciones por virus del herpes (H.simple, H.zoster y citomegalovirus) fue registrada en los pacientes con trasplante cardíaco tratados con METOCRIS en comparación con aquellos tratados con azatioprina.

No se recomienda la administración concomitante de micofenolato de mofetilo con azatioprina debido a que ambos fármacos tienen la capacidad de causar supresión de médula ósea.

Teniendo en cuenta la reducción significativa de AUC del MPA que produce la colestiramina, la administración concomitante de Micofenolato de mofetilo y fármacos que interfieran en la recirculación enterohepática exige precaución, dada la posibilidad de que disminuya la eficacia de Micofenolato de mofetilo. Dicha asociación no fue estudiada.

En pacientes ancianos puede haber un incremento en el riesgo de eventos adversos comparado con individuos jóvenes.

Pruebas de laboratorio

Deberán realizarse recuentos sanguíneos completos con una frecuencia de una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento, dos veces al mes durante el segundo y tercer mes, y posteriormente una vez al mes durante el primer año.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Efectos teratogénicos. Categoría D. La administración de METOCRIS durante el embarazado se encuentra asociada a un aumento en el riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y un aumento en el riesgo de malformaciones

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

M.N.M.A.T. FOLIO 261 MESA DE ENTRADAS

congénitas, sobre todo en lo que se refiere a la oreja externa y a otras anormalidades faciales que incluyen labio leporino; así como anomalías en los miembros distales, en el corazón, hígado y riñon.

Estas malformaciones han sido similares a las que se hallaron en estudios de toxicología reproductiva con animales.

En estudios de toxicología reproductiva realizados con animales se observaron resorciones y malformaciones fetales en ausencia de toxicidad materna. En estos estudios, se administró micofenolato de mofetilo a ratas y conejas hembras en dosis equivalentes a 0,2 y 0,9 veces la dosis recomendada en humanos para pacientes con trasplante renal y cardíaco, en base a las conversiones de área de la superficie corporal. En los recién nacidos de ratas, se observó anoftalmia, agnacia e hidrocefalia y en los recién nacidos de conejos, se observó ectopia cordis, riñón ectópico, hernia diafragmática y hernia umbilical.

En caso de que la paciente utilice el micofenolato de mofetilo durante el embarazo o quedara embarazada durante el tratamiento, deberá evaluarse el peligro potencial que representa para el feto. En ciertas situaciones, tanto la paciente como su médico decidirán si los beneficios para la madre superan los riesgos para el feto.

Prevención de la exposición durante el embarazo

Las mujeres con riesgo de embarazo deben tener una prueba de embarazo negativa en sangre o en orina con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml en la semana previa al inicio de la terapia. Se recomienda al médico no iniciar el tratamiento con METOCRIS hasta disponer de una prueba de embarazo negativa. Se debe aplicar un método anticonceptivo eficaz antes de iniciarse el tratamiento con micofenolato de mofetilo, a lo largo del mismo y durante las 6 semanas siguientes a su terminación, aunque la paciente presente una historia de infertilidad, salvo que ésta se deba a una histerectomía. Si no es la abstinencia el método elegido, han de aplicarse simultáneamente dos formas eficaces de prevención del embarazo. De producirse un embarazo durante el tratamiento, médico y paciente deben considerar juntos si conviene o no continuar con el embarazo.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

M.S.A.T.
FOLIO 262
MESA DE ENTRADAS

Lactancia

Los estudios realizados en ratas han demostrado que el Micofenolato de mofetilo se excreta con la leche. No se sabe si este fármaco pasa también a la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana y teniendo en cuenta la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes por la acción del Micofenolato de mofetilo, debe decidirse entre la suspensión de la lactancia materna y la del consumo del fármaco considerando la importancia del medicamento para la madre.

Uso en pacientes de edad avanzada

Estudios clínicos no han reportado diferencias en las respuestas entre los pacientes ≥65 años de edad y pacientes jóvenes. Sin embargo, la dosis deberá ser seleccionada con cuidado debido a la mayor frecuencia de insuficiencia hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otro tratamiento médico que presentan estos pacientes. Los pacientes de edad avanzada poseen un mayor riesgo de padecer reacciones adversas al compararlos con los pacientes más jóvenes.

Interacciones medicamentosas

Aciclovir: Se observaron concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir más altas tras la administración de Micofenolato de mofetilo con aciclovir, que con cualquiera de estos fármacos por separado. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir, aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que los dos fármacos compitan en la secreción tubular y, como consecuencia, se eleve aun más la concentración de ambos.

Antiácidos con hidróxido de magnesio y aluminio: La absorción del Micofenolato de mofetilo disminuye tras su administración con antiácidos.

Colestiramina: Tras la administración de una dosis única de 1.5 g de Micofenolato de mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina tres veces al día durante 4 días, disminuyó en un 40% el AUC del MPA. Se debe tener

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

I.N.M.A.T. FOLIO 263 MESA DE ENTRADAS

precaución en la administración concomitante de fármacos que interfieran con la circulación enterohepática.

Ciclosporina A: La farmacocinética de la ciclosporina A no experimentó variaciones tras la administración de Micofenolato de mofetilo.

En pacientes con trasplante renal, el AUC 0-12 h de MPA es aproximadamente 30-50% mayor cuando el micofenolato de mofetilo es administrado solo en comparación al AUC del micofenolato de mofetilo cuando es coadministrado con ciclosporina. Esta interacción se debe a que la ciclosporina inhibe a la proteína MRP-2 (proteína asociada a resistencia multidroga) en el tracto biliar y por ende, previene la excreción de MPAG a la bilis para dar lugar a la recirculación enterohepática de MPA.

Ganciclovir: Considerando los resultados obtenidos en un estudio de dosis única con Micofenolato de mofetilo por vía oral a las dosis recomendadas y ganciclovir por vía intravenosa, así como los efectos conocidos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del Micofenolato de mofetilo y del ganciclovir, cabe prever que la coadministración de estos dos fármacos que compiten por los mecanismos de la secreción tubular incrementará las concentraciones de MPAG y ganciclovir. No es de esperar ningún cambio fundamental en la farmacocinética del MPA, y no es preciso ajustar la dosis de Micofenolato de mofetilo. En los pacientes con insuficiencia renal a los que se administre conjuntamente Micofenolato de mofetilo y ganciclovir, han de observarse las recomendaciones posológicas para el ganciclovir y se les debe mantener en estrecha vigilancia.

Anticonceptivos orales: La coadministración de Micofenolato de mofetilo no afectaba a la farmacocinética de los anticonceptivos orales. Un estudio sobre la coadministración de Micofenolato de mofetilo (1 g dos veces al día) y anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.02-0.04 mg) y levonorgestrel (0.05-0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) o gestodeno (0.05-0.10 mg), realizado en 18 mujeres con psoriasis a lo largo de 3 ciclos menstruales, no reveló ninguna influencia clínicamente importante de Micofenolato de mofetilo sobre las concentraciones séricas de progesterona, LH y FSH, lo cual indica que Micofenolato de mofetilo no afecta a la acción anovulatoria de los anticonceptivos orales.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

264
MESA DE ENTRADAS

Sevelamer: La administración concomitante de sevelamer y micofenolato de mofetilo en pacientes adultos y pediátricos disminuyó el AUC y el Cmax de MPA en un 36% y 26% respectivamente. Esto indica que tanto sevelamer como otros fármacos quelantes de fosfato no deben ser administrados de manera simultánea con METOCRIS. Alternativamente se recomienda que tanto el sevelamer como otros quelantes de fosfato se administren 2 horas después de tomar METOCRIS para minimizar el efecto sobre la absorción de MPA.

Trimetoprima/sulfametoxazol: No se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

Norfloxacina y metronidazol: luego de la administración de dosis únicas de 1 gramos de micofenolato de fometilo durante 4 a 5 días en combinación con norfloxacina y metronidazol, el AUC de MPA se redujo en un 33% comparado con la administración de micofenolato de fometilo solo. Por lo tanto, no se recomienda la administración de METOCRIS en combinación con norfloxacina y metronidazol. No se registró ningún efecto significativo sobre el AUC de MPA cuando micofenolato de mofetilo se administró con norfloxacina o metronidazol en forma separada.

Ciprofloxacina y amoxicilina con ácido clavulánico: 64 pacientes con trasplante renal tratados con METOCRIS recibieron ciprofloxacina 500 mg o amoxicilina con ácido clavulánico 375 gramos durante 7 a 14 días. Se observó una reducción de aproximadamente el 50% de la concentración mas baja de MPA en los 3 días luego de comenzado el tratamiento con ciprofloxacina o amoxicilina y ácido clávulanico. Esta reducción en la concentración tiende a disminuir dentro de los 14 días de tratamiento y cesa después de 3 días de discontinuación del tratamiento con el antibiótico. El mecanismo postulado para esta interacción es una disminución inducida por antibiótico de la glucuronidacion llevada a cabo por la microflora intestinal afectando de esta forma la recirculación enterohepática de MPA.

Es probable que el cambio en las concentraciones mas bajas no represente un cambio en la exposición total al MPA por lo que la importancia clínica de estas observaciones no está muy clara.

Rifampicina: En pacientes con trasplante cardíaco, luego de la corrección de dosis, se observó un disminución del 67% en el AUC de MPA con la

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM
Absolutamente Confiable

865
MESA DE ENTRADAS

administración concomitante de micofenolato de mofetilo y rifampicina. Por lo tanto, METOCRIS no se encuentra recomendado en la administración concomitante con rifampicina a menos que los beneficios superen los riesgos.

Tacrolimus: En pacientes receptores de trasplante renal en estado estable que recibían ciclosporina y Micofenolato de mofetilo (1 g dos veces al día), se registró un aumento de aproximadamente el 30% en el ABC del MPA y un descenso del orden del 20% en el ABC del MPAG tras la sustitución de la ciclosporina por tacrolimus. La Cmáx del MPA no varió, mientras que la edad del MPAG descendió en un 20%, aproximadamente. Aunque no se conoce bien el mecanismo de esta interacción, podría obedecer en parte a un aumento de la secreción biliar de MPAG acompañado de una recirculación enterohepática incrementada del MPA, puesto que la elevación de la concentración de MPA asociada al uso de tacrolimus era más pronunciada en los segmentos finales de la curva de concentración/tiempo (4-12 horas tras la administración). En los pacientes tratados con tacrolimus, la dosis de Micofenolato de mofetilo no debe exceder de 1 g dos veces al día. Una vigilancia estrecha, acompañada de las medidas necesarias, es obligada en estos pacientes.

En otro estudio entre pacientes receptores de trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció experimentar cambios por el uso de Micofenolato de mofetilo.

De los pacientes sometidos a trasplante hepático son muy limitados los datos farmacocinéticos existentes sobre el ABC del MPA tras la administración de Micofenolato de mofetilo junto con tacrolimus. En un estudio diseñado para evaluar el efecto de Micofenolato de mofetilo sobre la farmacocinética de tacrolimus en pacientes receptores de trasplante hepático en fase estable, se registró un aumento del ABC de tacrolimus del orden del 20% cuando se administraron dosis múltiples de Micofenolato de mofetilo (1.5 g dos veces al día) a pacientes que estaban recibiendo tacrolimus.

Otras interacciones: Tras la administración conjunta de probenecid y Micofenolato de mofetilo en el mono, se triplica el valor de AUC del MPAG. En consecuencia, otros fármacos con secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM
Absolutamente Confiable

M.S.A.T. FOLIO 266 DE ENTRADAS

provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas de MPAG o del otro fármaco sujeto a secreción tubular.

Vacunas vivas: Pacientes con la respuesta inmunitaria alterada no deben recibir vacunas vivas. La respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos a otras vacunas puede disminuir.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad realizado con ratones de 104 semanas de duración a los que se les administró por vía oral micofenolato de mofetilo en dosis de hasta 180 mg/kg/día, el fármaco no resultó ser tumorígeno. La dosis más alta que se estudió fue alrededor de 0,5 veces la dosis clínica recomendada (2 gramos/día) en pacientes con trasplante renal y 0,3 veces la dosis clínica recomendada (3g/día) en pacientes con trasplante cardíaco, ambas corregidas en base al área de superficie corporal. En un estudio de carcinogenicidad realizado con ratas de 104 semanas de duración a las que se les administró micofenolato de mofetilo en dosis de hasta 15 mg/kg/día, el no resultó ser tumorígeno. Asimismo la dosis mas alta que se estudió fue alrededor de 0,08 veces la dosis clínica recomendada en pacientes con trasplante renal y 0,05 veces la dosis clínica recomendada en pacientes con trasplante cardíaco, ambas corregidas en base al área de superficie corporal. Si bien las dosis administradas en animales fueron más bajas que las administradas en pacientes, fueron dosis máximas en dichas especies y se consideraron adecuadas para la evaluación del riesgo potencial en los seres humanos.

El potencial genotóxico del micofenolato de mofetilo fue determinado en 5 ensayos. El micofenolato de mofetilo resultó ser genotóxico tanto en el ensayo de linfoma/timidinaquinasa en ratón como en el ensayo *in vivo* de aberración del micronúcleo en el ratón. Sin embargo, el micofenolato de mofetilo no resultó ser genotóxico ni en el ensayo de mutación bacteriana ni en el ensayo de conversión génica mitótica de la levadura, ni en el ensayo de aberración cromosómica de células ováricas de hámster chino.

La fertilidad de las ratas macho no se vio afectada a dosis de micofenolato de mofetilo superiores a los 20 mg/kg/día la cual es 0,1 veces la dosis clínica

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

recomendada en pacientes con trasplante renal y 0,07 veces la dosis clínica recomendada en pacientes trasplantados de corazón, corregidas en base al área de superficie corporal.

En un estudio de fertilidad y reproducción realizado en ratas hembras a las que se les administró micofenolato de mofetilo en dosis orales de 4.5 mg/kg/día se observaron malformaciones principalmente en la cabeza y ojos en la primera generación con ausencia de toxicidad para la madre. La exposición sistémica a esta dosis fue alrededor de 0,02 veces la dosis clínica recomendada en pacientes con trasplante renal y de 0,01 veces la dosis clínica recomendada en pacientes con trasplante cardíaco corregidas en base al área de superficie corporal. No se informaron alteraciones tanto en la fertilidad como en los parámetros reproductivos ni en las madres ni en las generaciones subsiguientes.

Pruebas de eficacia y seguridad

La seguridad y eficacia de Micofenolato de mofetilo en combinación con corticosteroides y ciclosporina para la prevención del rechazo del injerto han sido evaluadas en estudios clínicos: tres estudios con pacientes adultos que se sometieron a trasplante renal, otro con pacientes adultos sometidos a trasplante cardiaco y otro con pacientes adultos sometidos a trasplante hepático. Todos los estudios clínicos realizados fueron aleatorios, doble ciego y multicéntricos.

Trasplante renal

Los tres estudios realizados compararon dos niveles de dosis para Micofenolato de mofetilo, administrado oralmente (1 g dos veces al día y 1.5 g dos veces al día) con azatioprina (2 estudios) o placebo (1 estudio) cuando se administró en combinación con ciclosporina y corticosteroides para prevenir episodios de rechazo agudo.

El punto clave de la eficacia primaria fue la proporción de pacientes en cada grupo, quienes experimentaron falla del tratamiento dentro de los 6 primeros meses después del trasplante (definido como rechazo agudo de tratamiento demostrado por una biopsia o muerte, pérdida del órgano o terminación temprana del estudio por alguna razón sin una biopsia previa que demuestre el rechazo).

LABORATORIO LKM S.A
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

FOLIO 268 MESA DE ENTRADAS

Micofenolato de mofetilo fue estudiado en los siguientes tres regímenes terapéuticos:

(1) Inducción con globulina antitimocítica/MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides,

(2) MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides, y

(3) MMF o placebo/ciclosporina/corticosteroides.

Micofenolato de mofetilo, en combinación con corticosteroides y ciclosporina, reduce (significancia estadística del nivel de < 0.05) la incidencia de falla en el tratamiento dentro de los primeros 6 meses después del trasplante. Las siguientes tablas resumen los resultados de estos estudios.

Los pacientes que suspendieron el tratamiento prematuramente fueron monitoreados para determinar los casos de muerte o la pérdida del órgano trasplantado; la incidencia acumulada de estos eventos se resumió de forma separada. Los pacientes que suspendieron prematuramente el tratamiento no fueron monitoreados en cuanto al rechazo agudo después de finalizar el tratamiento. Más pacientes que recibieron Micofenolato de mofetilo, suspendieron el tratamiento en comparación con los pacientes de los grupos control, con una mayor proporción en el grupo en el que se administraron 3 g de Micofenolato de mofetilo por día. Es por ello que la proporción de rechazos agudos puede ser subestimada, particularmente en ese grupo.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

FOLIO 269 MESA DE ENTRADAS

Estudios con pacientes sometidos a trasplante renal Incidencia de falla en el tratamiento (Rechazo comprobado por biopsia o terminación temprana por cualquier razón)

Estudio en USA* **(N = 499 pacientes)**	**Grupo con 2 g por día de Micofenolato de mofetilo (n = 167 pacientes)**	**Grupo con 3 g por día de Micofenolato de mofetilo (n = 166 pacientes)**	**Grupo con 1 a 2 mg/kg/día de azatioprina (n = 166 pacientes)**
Todas las fallas al tratamiento	31.1%	31.3%	47.6%
Te. ıación temprana del tratamiento sin rechazo agudo previo**	9.6%	12.7%	6.0%
Episodio de rechazo al tratamiento probado por biopsia	19.8%	17.5%	38.0%

* Inducción con globulina antitimocítica/MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides

Estudio Europa/Canadá/Australia* (N = 503 pacientes)	**Grupo con 2 g por día de Micofenolato de mofetilo (n =173pacientes)**	**Grupo con 3 g por día de Micofenolato de mofetilo (n = 164 pacientes)**	**Grupo con 1 a 2 mg/kg/día de azatioprina (n = 166 pacientes)**
Todas las fallas al tratamiento	38.2%	34.8%	50.0%
Terminación temprana del tratamiento sin rechazo agudo previo**	13.9%	15.2%	10.2%
Episodio de rechazo al tratamiento probado por biopsia	19.7%	15.9%	35.5%

*MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

A.N.M.A.T. FOLIO 270 MESA DE ENTRADAS

Estudio europeo* (N = 491 pacientes)	Grupo con 2 g por día de Micofenolato de mofetilo (n = 165 pacientes)	Grupo con 3 g por día de Micofenolato de mofetilo (n = 160 pacientes)	Placebo (n = 166 pacientes)
Todas las fallas al tratamiento	30.3%	38.8%	56.0%
Terminación temprana del tratamiento sin rechazo agudo previo**.	11.5%	22.5%	7.2%
Episodio de rechazo al tratamiento probado por biopsia	17.0%	13.8%	46.4%

* MMF o azatioprina/ciclosporina/corticosteroides.

* No incluye muertes ni pérdida del órgano como razón de la terminación temprana.

No se estableció ninguna ventaja de Micofenolato de mofetilo con respecto a pacientes que murieron o perdieron algún órgano. Numéricamente los pacientes que recibieron Micofenolato de mofetilo 2 g/día y 3 g/día experimentaron una mejor recuperación que los grupos control en los 3 estudios; los pacientes que recibieron Micofenolato de mofetilo 2 g/día, experimentaron una mejor recuperación que los que recibieron Micofenolato de mofetilo 3 g/día en 2 de los 3 estudios.

En los pacientes de todos los grupos de tratamiento a 1 año, quienes terminaron tempranamente el tratamiento presentaron poca mejoría con respecto a los que murieron o perdieron algún órgano durante el mismo periodo.

Trasplante cardiaco

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, aleatorio, comparativo, doble ciego y de grupos paralelos en pacientes que recibieron trasplante cardiaco primario. El total de pacientes incluidos fue de 650; 72 nunca recibieron medicamento en estudio y 578 sí lo recibieron. Los pacientes recibieron Micofenolato de mofetilo 1.5 g 2 veces al día (n = 289) o azotiprina de 1.5 a 3 mg/kg/día (n 0 = 289), en combinación con ciclosporina y corticosteroides, como terapia inmunosupresora de mantenimiento. Los 2 puntos clave primarios en la eficacia fueron:

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

(1) la proporción de pacientes que dentro de los primeros 6 meses posteriores al trasplante, tuvieron al menos un rechazo endomiocárdico comprobado por biopsia con compromiso hemodinámico, fueron trasplantados o murieron, y

(2) la proporción de pacientes quienes murieron o fueron trasplantados durante los primeros 12 meses después del trasplante. A los pacientes que suspendieron prematuramente el tratamiento se les dio seguimiento por más de 6 meses para comprobar si se presentaba rechazo al alotrasplante a 1 año y para verificar los casos de muerte.

Rechazo

No se estableció diferencia entre Micofenolato de mofetilo y azatioprina con respecto al rechazo comprobado por biopsia con compromiso hemodinámico, como se presenta a continuación.

Rechazo a los 6 meses

	Todos los pacientes		**Pacientes tratados**	
	AZA N = 323	**Micofenolato de mofetilo N = 327**	**AZA** N = 289	**Micofenolato de mofetilo** N = 289
Rechazo comprobado por biopsia como compromiso hemodinámico*	121 (38%)	120 (37%)	100 (35%)	92 (32%)

* Se consideró compromiso hemodinámico si se encontraron cualquiera de los siguientes criterios: presión capilar pulmonar en cuña $\geq$ 20 mm o un incremento del 25%; índice cardiaco < 2.0 l/min/m^2 o decremento de un 25%; fracción de eyección $\leq$ 30%; saturación de oxígeno de la arteria pulmonar $\leq$ 60% o un decremento del 25% presencia de un nuevo galope S_3; fracción reducida $\leq$ 20% o un decremento del 25%; requirió soporte inotrópico para el manejo de la condición clínica.

Trasplante hepático

Se llevó a cabo en 16 centros en los Estados Unidos, 2 en Canadá, 4 en Europa y 1 en Australia. Un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorio y comparativo en pacientes que recibieron trasplante hepático primario. El número

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

N.M.A.T. FOLIO 272 MESA DE ENTRADAS

total de pacientes incluidos fue de 565. Los pacientes recibieron Micofenolato de mofetilo 1 g dos veces al día intravenosamente por un periodo de 14 días seguido de Micofenolato de mofetilo 1.5 g dos veces al día por vía oral o azatioprina 1-2 mg/kg/día intravenosamente seguidos por azatioprina 1-2 mg/kg/día por vía oral, en combinación con ciclosporina y corticosteroides como terapia inmunosupresora de mantenimiento. Los dos puntos clave primarios fueron:

1) La proporción de pacientes que experimentaron durante los 6 meses postrasplante uno o más episodios de rechazo corroborados por biopsia y rechazo tratado o muerte/retrasplante, y

2) La proporción de pacientes que experimentaron pérdida de órgano (muerte/retrasplante) durante los primeros 12 meses post-trasplante. A los pacientes quienes prematuramente suspendieron el tratamiento se les dio seguimiento para observar el rechazo al aloinjerto y para observar la pérdida de órgano (muerte o retrasplante), al cabo de un año.

Resultados: en combinación con corticoides y ciclosporina, METOCRIS obtuvo una frecuencia menor de rechazo del injerto a los 6 meses y una frecuencia similar de muerte o retrasplante al año comparado con azatioprina.

Rechazo a 6 meses/muerte o retrasplante al cabo de 1 año

	AZA N = 287	**Micofenolato de mofetilo N = 278**
Rechazo tratado corroborado por biopsia a los 6 meses	137 (47.7%)	107 (38.5%)
Muerte o retrasplante a un año	42 (14.6%)	41 (14.7%)

REACCIONES ADVERSAS

Resulta frecuentemente difícil establecer los efectos secundarios asociados al uso de los inmunosupresores ante las enfermedades subyacentes del paciente y el uso concomitante de muchos otros medicamentos.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM
Absolutamente Confiable

N.M.A.T. FOLIO 293 MESA DE ENTRADAS

Los principales efectos adversos relacionados con la administración de micofenolato de mofetilo en la prevención del rechazo del trasplante renal, cardíaco o hepático asociado a ciclosporina y corticosteroides incluyen diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos; también se ha observado una incidencia mayor de ciertos tipos de infección como por ejemplo infecciones oportunistas.

La frecuencia de eventos adversos para el micofenolato de mofetilo fue determinada mediante ensayos aleatorios, comparativos, con doble ciego en la prevención del rechazo en pacientes con trasplante renal (2 ensayos activos, 1 controlado por placebo), cardíaco (1 ensayo activo-controlado por placebo) y hepático (1 ensayo activo-controlado por placebo).

A continuación se resumen los datos de seguridad para todos los ensayos realizados con micofenolato de mofetilo y placebo en pacientes con trasplante renal (dos ensayos), cardíaco (dos ensayos) y hepático (un ensayo). El 53%. 65% y 48% de los pacientes con trasplante renal, cardíaco o hepático respectivamente recibieron el tratamiento por más de un año.

Eventos adversos notificados por un ≥20% de los pacientes en los grupos de tratamiento con micofenolato de mofetilo

	Estudios renales			Estudio cardíaco		Estudio hepático	
	micofenolato de mofetilo 2 g/día	micofenolato de mofetilo 3 g/día	Azatioprina 1 a 2 mg/kg/día o 100 a 150 mg/día	micofenolato de mofetilo 3 g/día	Azatioprina 1.5 a 3 mg/kg/día	mlcofenolato de mofetilo 3 g/día	Azatioprina 1 a 2mg/kg/día
	(n=336)	(n=330)	(n=326)	(n=289)	(n=289)	(n=277)	(n=287)
	%	%	%	%	%	%	%
Cuerpo en su totalidad							
Dolor	33.0	31.2	32.2	75.8	74.7	74.0	77.7
Dolor abdominal	24.7	27.6	23.0	33.9	33.2	62.5	51.2
Fiebre	21.4	23.3	23.3	47.4	46.4	52.3	56.1
Cefalea	21.1	16.1	21.2	54.3	51.9	53.8	49.1
Infección	18.2	20.9	19.9	25.6	19.4	27.1	25.1
Sepsis	–	–	–	–	–	27.4	26.5
Astenia	–	–	–	43.3	36.3	35.4	33.8
Dolor de pecho	–	–	–	26.3	26.0	–	–
Dolor de espalda	–	–	–	34.6	28.4	46.6	47.4
Ascitis	–	–	–	–	–	24.2	22.6

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

Hematológico y linfático							
Anemia	25.6	25.8	23.6	42.9	43.9	43.0	53.0
Leuopenia	23.2	34.5	24.8	30.4	39.1	45.8	39.0
Trombocitopenia	–	–	–	23.5	27.0	38.3	42.2
Anemia hipocrómica	–	–	–	24.6	23.5	–	–
Leucocitosis	–	–	–	40.5	35.6	22.4	21.3
Urogenital							
Infección del tracto urinario	37.2	37.0	33.7	–	–	–	–
Función renal anormal				21.8	26.3	25.6	28.9
Cardiovascular							
Hipertensión	32.4	28.2	32.2	77.5	72.3	62.1	59.6
Hipotensión	–	–	–	32.5	36.0	–	–
Trastomo cardiovascula	–	–	–	25.6	24.2	–	–
Taquicardia	–	–	–	20.1	18.0	22.0	15.7
Metabólico y nutricional							
Edema periférico	28.6	27.0	28.2	64.0	53.3	48.4	47.7
Hiper-colesteremia	–	–	–	41.2	38.4	–	–
Edema	–	–	–	26.6	25.6	28.2	28.2
Hipocalemia	–	–	–	31.8	25.6	37.2	41.1
Hipercalemia	–	–	–	–	–	22.0	23.7
Hiperglucemia	–	–	–	46.7	52.6	43.7	48.8
Aumento de la creatinina	–	–	–	39.4	36.0	–	–
Aumento del BUN	–	–	–	34.6	32.5	–	–
Aumento de	–	–	–	23.2	17.0	–	–
Hipomagnesemia	–	–	–	–	–	39.0	37.6
Hipocalcemia	–	–	–	–	–	30.0	30.0
Digestivo							
Diarrea	31.0	36.1	20.9	45.3	34.3	51.3	49.8
Constipación	22.9	18.5	22.4	41.2	37.7	37.9	38.3
Náusea	19.9	23.6	24.5	54.0	54.3	54.5	51.2
Dispepsia	–	–	–	–	–	22.4	20.9
Vómitos	–	–	–	33.9	28.4	32.9	33.4
Anorexia	–	–	–	–	–	25.3	17.1
Test anormal de la función hepatica						24.9	19.2
Respiratorio							
Infección	22.0	23.9	19.6	37.0	35.3	–	–
Disnea	–	–	–	36.7	36.3	31.0	30.3
Aumento de los	–	–	–	31.1	25.6	–	–

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

M.S.A.T. FOLIO 275 MESA DE ENTRADAS

Trastorno pulmonar	–	–	–	30.1	29.1	22.0	18.8
Sinusitis	–	–	–	26.0	19.0	–	–
Derrame pleural	–	–	–	–	–	34.3	35.9
Piel y apéndices							
Erupción	–	–	–	22.1	18.0	–	–
Sistema nervioso							
Temblor	–	–	–	24.2	23.9	33.9	35.5
Insomnio	–	–	–	40.8	37.7	52.3	47.0
Mareos	–	–	–	28.7	27.7	–	–
Ansiedad	–	–	–	28.4	23.9	–	–
Parestesia	–	–	–	20.8	18.0	–	–

En el estudio realizado con pacientes con trasplante renal se observaron menos eventos adversos en ≥20 % de los pacientes. A su vez la tabla anterior muestra que los tipos de eventos adversos observados en pacientes con trasplante renal, hepático y cardíaco son cualitativamente similares excepto por aquellos que son propios del órgano comprometido.

La sepsis generalmente provocada por citomegalovirus fue mas comun en pacientes con trasplante renal bajo tratamiento con METOCRIS al compararlos con aquellos bajo tratamiento con azatioprina. Sin embargo, la frecuencia de los casos de sepsis fue comparable entre los que recibieron METOCRIS y los que recibieron azatioprina para los pacientes con trasplante hepático y cardíaco.

Respecto al sistema digestivo, el número de casos de diarrea fue mayor para pacientes con trasplante renal y cardíaco que recibieron METOCRIS en comparación con azatioprina pero fue similar en pacientes con trasplante hepático con METOCRIS o azatioprina.

Los pacientes que reciban METOCRIS tanto solo como formando parte de un régimen inmunosupresor corren un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tipos de cáncer, particularmente cutáneos.

En pacientes pediátricos no se observó otro tipo de tumor además del trastorno linfoproliferativo.

Se observaron casos de neutropenia grave en hasta 2%, el 2,8% y el 3,6% de los pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático respectivamente que recibieron dosis de METOCRIS de 3 g/día.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

Todos los pacientes corren un mayor riesgo de padecer enfermedades oportunistas. La frecuencia de las distintas infecciones oportunistas que se observaron en pacientes trasplantos de riñón, corazón e hígado se muestra a continuación:

	Estudios renales			**Estudio cardíaco**		**Estudio hepático**	
	METOCRIS 2 g/día	METOCRIS 3 g/día	Azatioprina 1 a 2 mg/kg/día o 100 a 150 mg/día	METOCRIS 3 g/día	Azatioprina 1.5 a 3 mg/kg/día	METOCRIS 3 g/día	Azatioprina 1 a 2 mg/kg/día
	(n= 336)	(n=330)	(n=326)	(n=289)	(n=289)	(n=277)	(n=287)
	%	%	%	%	%	%	%
·rpes simplex	16.7	20.0	19.0	20.8	14.5	10.1	5.9
CMV							
viremia/sindrome	13.4	12.4	13.8	12.1	10.0	14.1	12.2
Enf de tejido invasivo	8.3	11.5	6.1	11.4	8.7	5.8	8.0
Herpes zoster	6.0	7.6	5.8	10.7	5.9	4.3	4.9
Enf cutánea	6.0	7.3	5.5	10.0	5.5	4.3	4.9
candida	17.0	17.3	18.1	18.7	17.6	22.4	24.4
mucocutáneo	15.5	16.4	15.3	18.0	17.3	18.4	17.4

Las siguientes enfermedades oportunistas se observaron además con una frecuencia menor al 4% en pacientes que tomaron micofenolato de mofetilo en los anteriores estudios controlados por azatioprina: herpes zoster, enfermedad visceral; candida, infección del tracto urinario, fungemia/enfermedad diseminada, enfermedad invasiva del tejido. *Pneumocystis carinii, Aspergillus*/Mucor.

Eventos adversos notificados entre un 3 y 20% de los pacientes bajo tratamiento con METOCRIS en combinación con ciclosporina y corticoesteroides.

Sistema corporal *generales*	Absceso, aumento de abdomen, lesión accidental, celulitis, escalofríos con fiebre, quiste, edema facial, hemorragia, hernia, síndrome de gripe, test de laboratorio anormal, malestar, dolor de cuello, dolor pélvico, peritonitis.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

M.S.A.N.M.A.T.
FOLIO 271
MESA DE ENTRADAS

hematológico y linfático	Trastornos de la coagulación, equimosis, pancitopenia, petequia, policitemia, aumento del tiempo de protrombina, aumento del tiempo de tromboplastina.
urogenital	Impotencia, hematuria, insuficiencia renal, necrosis tubular renal, nocturia, oliguria, dolor, trastorno prostático, pielonefritis, edema escrotal, anormalidad urinaria, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, retención urinaria, trastorno del tracto urinario.
cardiovascular	Angina pectoris, arritmia, trombosis arterial, fibrilación atrial, aleteo auricular, bradicardia, trastorno cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, extrasístole, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, hipotensión, palidez, palpitaciones, derrame pericárdico, trastorno periférico vascular, hipotensión postural, hipertensión pulmonar, taquicardia supraventricular, extrasístoles supraventriculares, síncope, taquicardia, trombosis, vasodilatación, vasoespasmo, extrasístole ventricular, taquicardia ventricular, aumento de presión venosa.
Metabólico y nutricional	Curación anormal, acidosis, aumento de fosfatasa alcalina, alcalosis, bilirrubinemia, aumento de creatinina, deshidratación, aumento de gamma glutamil transpeptidasa, edema generalizado, gota, hipercalcemia, hipercolesteremia, hiperlipemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipervolemia, hipocalcemia, hipocloremia, hipoglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, hipovolemia, hipoxia, aumento de lactato deshidrogenasa, acidosis respiratoria, aumento de SGOT, aumento de SGPT, sed, aumento de peso, pérdida de peso.
Digestivo	Anorexia, colangitis, ictericia colestásica, disfagia, esofagitis, flatulencias, gastritis, gastroenteritis, trastorno gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, moniliasis gastrointestinal, gingivitis, hiperplasia de encías, hepatitis, íleo, infección, ictericia , daño hepático, test de función hepática anormal, melena, úlcera bucal, náuseas y vómitos, moniliasis oral, trastorno rectal, úlcera estomacal, estomatitis.
Respiratorio	Apnea, asma, atelectasia, bronquitis, epistaxis, hemoptisis, hipo, hiperventilación, edema pulmonar, trastorno pulmonar, neoplasma, dolor, faringitis, derrame pleural, neumonía, trastorno respiratorio,

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

M.S.A.T.
FOLIO 278
MESA DE ENTRADA

	moniliasis respiratoria, rinitis, sinusitis, aumento de esputo, cambio de la voz.
Piel y apéndices	Acné, alopecia, dermatitis fúngica, hemorragia, hirsutismo, prurito, rash, neoplasma benigno de piel, carcinoma de la piel, trastornos en la dermis, hipertrofia de la dermis, úlcera de piel, sudoración, erupción vesicular o bullosa.
Nervioso	Agitación, ansiedad, convulsion, delirios, confusión, depresión, sequedad de boca, labilidad emocional, hipertonía, alucinaciones, hipestesia, nerviosismo, neuropatía, parestesia, somnolencia, psicosis, vértigo, pensamientos anormales.
Endócrino	Síndrome de Cushing, diabetes mellitus, trastorno de la paratiroides, hipotiroidismo.
Músculo-esquelético	Trastorno de articulación, mialgia, miastenia, calambres en piernas,artralgia, osteoporosis.
Sentidos especiales	Trastornos en la visión, ambliopatía, cataratas (no específica), conjuntivitis, sordera, trastorno de la audición, dolor en el oído, hemorragia en el ojo, tinitus, trastorno en el lacrimal.

Experiencia post-marketing.

Gastrointestinal: Colitis (algunas veces causadas por citomegalovirus), pancreatitis, y casos aislados de atrofia de vellosidades intestinales.

Trastornos congénitos: malformaciones en el oído en bebés recién nacidos de madres con bajo tratamiento con micofenolato de mofetilo durante el embarazo.

Hematológico y linfático: casos de aplasia pura de glóbulos rojos o PRCA en pacientes bajo tratamiento con micofenolato de mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Infecciones: se han informado casos de infecciones graves que pusieron en riesgo la salud tales como meningitis y endocarditis infecciosa así como también se notificó una mayor frecuencia de infecciones graves tales como tuberculosis e infección micobacterial atípica. Se observaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, a veces fatal y generalmente estos pacientes estaban bajo

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

N.M.A.T. Fojas 279 MESA DE ENTRADA

tratamiento con terapia inmunosupresora o presentaban un deterioro de la función inmune. Casos de neuropatía asociada con el virus BK también se reportaron, esta infección puede producir insuficiencia renal y pérdida del injerto renal.

Respiratorio: rara vez se notificó trastornos intersticiales de pulmón, incluyendo fibrosis pulmonar fatal.

SOBREDOSIS

Las experiencias de sobredosis en humanos es muy limitada debido a que los eventos recibidos en los reportes de sobredosificación se encontraban dentro del perfil de seguridad del fármaco. En los estudios clínicos, la dosis máxima administrada a pacientes con trasplante renal fue de 4 g/dia. En los pacientes con trasplante hepático o cardíaco la dosis máxima administrada fue 4 g/día o 5 g/día. Con estas dosis, se registró un aumento de intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos y/o diarrea) y anomalías hematológicas ocasionales tales como neutropenia en comparación con la dosis 3 g/día.

El MPA no puede extraerse mediante hemodiálisis. En cambio, con concentraciones plasmáticas altas de MPAG (> 100 µg/ml) se eliminan pequeñas cantidades del mismo. El MPA puede extraerse mediante un aumento de la excreción del fármaco, utilizando secuestradores de los ácidos biliares, como la colestiramina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital Fernández, Cerviño 3356 Capital Federal, (011) 4801-5555

PRESENTACIONES

METOCRIS Comprimido recubierto 500 mg: en envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 100, 200 y 500 comprimidos recubiertos, los tres últimos para uso hospitalario.

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg

LKM
Absolutamente Confiable

M.A.T. FOLIO 260 MESA DE ENTRADAS

7426

CONSERVACION

Consérvese a temperatura menor de 30°C y en lugar seco. Proteger de la luz

"Este medicamento debe expenderse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta"

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas."

"Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños."

"Esta droga no deberá ser utilizada durante el embarazo ni la lactancia".

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 52.610

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Mario Malaspina- Farmacéutico.
Elaborado en: Santa Rosa 3676 – San Fernando – Pcia de Buenos Aires

Lote: Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Fecha última revisión: .../..../....

LABORATORIO LKM S.A.
Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutico Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico

sg