



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-69291237-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2019-69291237-APN-DGA#ANMAT 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 - LECTRUM 3 / ACETATO LEUPROLIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO DE DEPOSITO / ACETATO LEUPROLIDA 3,75 mg, 7,5 mg y 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 la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LECTRUM - LECTRUM 3 / ACETATO LEUPROLIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO DE DEPOSITO / ACETATO LEUPROLIDA 3,75 mg, 7,5 mg y 22,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-82347034-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-82347308-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-82352191-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-82352386-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-82352671-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-82352913-APN-DERM#ANMAT.

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.

EX-2019-69291237-APN-DGA#ANMAT

## 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.

#### 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 del cáncer de mama:** la leuprolida está indicada como tratamiento en mujeres pre y perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado adecuado para la manipulación hormonal.

La leuprolida está indicada como tratamiento adyuvante, en combinación con un agente antiestrogénico, del cáncer de mama en etapa temprana con respuesta endocrina en mujeres pre y perimenopáusicas con mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad (edad temprana, tumor de alto grado, compromiso de los ganglios linfáticos). En mujeres que han recibido quimioterapia, el estado premenopáusico debe confirmarse después de completar la quimioterapia.

  
Pastor de Nevares  
Aporoderado

1/22

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

  
Novartis Argentina S.A.  
Firma Cecilia E. Benizia Martinez  
Co-Directora Médica  
MN 17256 MF 20730

Página 58 de 276



**Preservación de la función ovárica:** leuprolida está indicada en mujeres premenopáusicas con enfermedad neoplásica en tratamiento de quimioterapia que puede causar insuficiencia ovárica prematura. Leuprolida no reemplaza los métodos estándar de conservación de la fertilidad. El tratamiento con un análogo de GnRH debe proponerse después de una evaluación cuidadosa, en cada caso, del perfil de beneficio / riesgo.

**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:

- 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.

Código ATC: L02AE02.

#### **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 folículo 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

  
Pastor de Nevares  
Apoderado

2/22

  
IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT  
Novartis Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730  
Página 159 de 276



SECRETARIA DE ESTADO DE AGRICULTURA, PECUÁRIA E AQUECIMENTO RURAL  
SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA  
SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT



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.

- Preservación de la función ovárica:

En seis estudios observacionales, la leuprolida mensual administrada con quimioterapia parece tener un efecto protector (según las medidas clínicas y los síntomas de insuficiencia ovárica prematura) en la función ovárica posterior.

En un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, en mujeres premenopáusicas jóvenes con cáncer de mama positivo para el receptor de hormonas (HR) y HR negativo en tratamiento con quimioterapia, el tratamiento concomitante con leuprolida mensual redujo el riesgo de desarrollar insuficiencia ovárica prematura. No hay datos que demuestren la efectividad de la formulación trimestral de leuprolida para la preservación de la función ovárica en mujeres premenopáusicas sometidas a tratamiento de quimioterapia.

#### *Pubertad precoz*

  
Pastor de Nevares  
Anoterado

3/22

  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730





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%.

##### *Distribución:*

El volumen de distribución en estado estacionario en hombres sanos luego de una dosis intravenosa única en voluntarios, 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 I (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. No se han realizado estudios farmacocinéticos del uso de leuprolida en niños.

  
Pastor de Nevares  
Apoderado

4/22

  
NF 2019-69618959-APN-DGA#ANMAT  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730  
Página 163 de 276



10/10/2019 10:00:00 AM  
10/10/2019 10:00:00 AM  
10/10/2019 10:00:00 AM

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

*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:*

Anemia debida a leiomioma uterino: intramuscular, 3,75 mg una vez al mes por un máximo de 3 meses.

Carcinoma de próstata: según criterio médico.

- intramuscular, 7,5 mg una vez al mes.
- intramuscular o subcutánea 3,75 mg una vez al mes.

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

Preservación de la función ovárica: La dosis recomendada es de 3,75 mg administrada como una inyección subcutánea o intramuscular única. Los pacientes deben recibir esta dosis 2 semanas antes de comenzar la quimioterapia para dar tiempo a lograr la supresión de los niveles de hormonas sexuales y luego continuar con la administración mensual de leuprolida durante la duración del tratamiento de quimioterapia.

Cáncer de mama avanzado: La dosis recomendada es de 3,75 mg administrados como una sola inyección subcutánea cada mes.


Cáncer de mama en etapas tempranas:

La dosis recomendada es de 3,75 mg administrados como una sola inyección subcutánea cada mes en combinación con un agente antiestrogénico.

En mujeres que reciben quimioterapia, la leuprolida debe iniciarse después de finalizar la quimioterapia, una vez que se haya confirmado el estado premenopáusico (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

La duración recomendada del tratamiento para el tratamiento adyuvante en combinación con otra hormonoterapia es de hasta 5 años. Otras formas de leuprolida administradas a intervalos más largos (por ejemplo, trimestrales) pueden ser más adecuadas para la administración a largo plazo.

En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el cáncer de mama avanzado y temprano: el tratamiento con leuprolida debe iniciarse al menos 6-8 semanas antes de comenzar el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa. Se debe administrar un mínimo de dos inyecciones de leuprolida (con un intervalo de 1 mes entre las inyecciones) antes de comenzar el tratamiento con inhibidores de la aromatasa.



Pastor de Nevarés  
Apoderado

5/22



Novartis México S de RL de CV  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730



La supresión ovárica debe confirmarse con concentraciones bajas de FSH y estradiol en la sangre antes de comenzar el tratamiento con inhibidores de la aromatasas y las mediciones deben repetirse cada tres meses durante la terapia de combinación con leuprolida y un inhibidor de la aromatasas (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

Durante el tratamiento con un inhibidor de la aromatasas, la leuprolida no debe interrumpirse para evitar aumentos de rebote en los estrógenos circulantes en mujeres premenopáusicas.

*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.

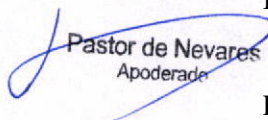
El uso de leuprolida en patologías ginecológicas no está justificado en pacientes de edad avanzada, dado que las pacientes ya se encuentran en la postmenopausia.

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.

6/22

  
Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69618959-ARNDGA#ANMAT  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez S.A.  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730



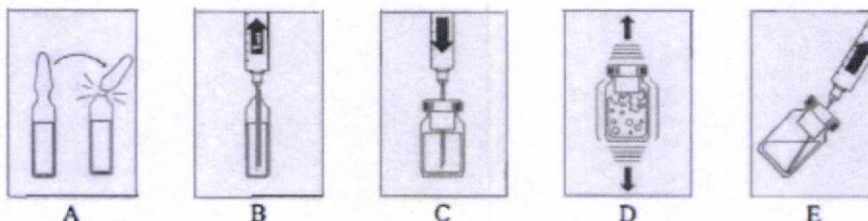
**Forma de administración:**

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 ( $\geq 18$  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

7/22


 Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT


 Novartis Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 167 de 276



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

#### **Embarazo**

Según los hallazgos en estudios con animales y el mecanismo de acción, la leuprolida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado con el fármaco.

En los estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo animal, la administración de una formulación mensual de acetato de leuprolida en el día 6 del embarazo (se esperaba una exposición sostenida durante todo el período de organogénesis) causó toxicidad embriofetal adversa en animales a dosis menores que la dosis humana basada en la superficie del cuerpo utilizando una dosis diaria estimada.

Asesore a las pacientes embarazadas y mujeres con potencial reproductivo sobre el riesgo potencial para el feto.

#### *Información en animales*

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 seguridad y eficacia de la leuprolida no se han establecido en mujeres. No hay información sobre la presencia de leuprolida en la leche humana, los efectos sobre el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. 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 en hombres con potencial reproductivo.

#### **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.

8/22

IF-2019-00618959-APN-DGA#ANMAT

Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Cp-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Pastor de Nevares  
Apoderado

Página 168 de 276



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.

#### **Hiperglucemia y diabetes**

Se reportaron casos de hiperglucemia y un aumento del riesgo de desarrollar diabetes en hombres recibiendo agonistas de GnRH. La hiperglucemia 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 hiperglucemia 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**

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 cardíaca 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.

#### **Toxicidad embrio-fetal**

Según los hallazgos en estudios con animales, la leuprolida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo en animales, la administración de la formulación mensual de acetato de leuprolida en el día 6 de gestación (se esperaba una exposición sostenida durante todo el período de organogénesis) causó toxicidad embriofetal adversa en animales a dosis menores que la dosis humana, basado en Superficie corporal, utilizando una dosis diaria estimada. Informe a las pacientes embarazadas y a las mujeres sobre el potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto.

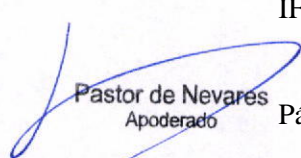
#### **Convulsiones**

Se han observado informes post-comercialización 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.

9/22

IF-2019-69618959-ARN-DGA#ANMAT


 Pastor de Nevares  
Apoderado


 Novartis Argentina S.A.  
Firma: Cecilia E. Delizia Martinez  
Directora Técnica  
MP 17256 MP 20730

Página 169 de 276



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.

##### *Eventos psiquiátricos*

Se han informado eventos psiquiátricos en pacientes que toman agonistas de la GnRH, incluida la leuprolida. Los reportes post comercialización con esta clase de medicamentos incluyen síntomas de labilidad emocional, como llanto, irritabilidad, impaciencia, enojo y agresión. Se debe monitorear el desarrollo o empeoramiento de los síntomas psiquiátricos durante el tratamiento con leuprolida (ver EFECTOS ADVERSOS).


##### *Monitoreo y pruebas de laboratorio*

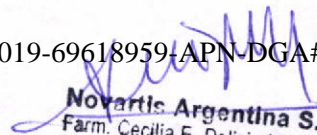
Se debe monitorear la respuesta a la leuprolida para la administración de 1 mes con una prueba de estimulación GnRH $\alpha$ , LH basal o concentración sérica de los niveles de esteroides sexuales comenzando 1-2 meses después del inicio del tratamiento, con dosis cambiantes o potencialmente durante el 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 $\alpha$ , 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.

10/22

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT


 Pastor de Nevares  
Apoderado


 Novartis Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Coordinadora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 170 de 176



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**

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 hipo estrogénico, 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.

#### **Cáncer de mama**

*Cáncer de mama avanzado y precoz:*

Con el fin de garantizar una supresión ovárica adecuada en mujeres pre y perimenopáusicas, el tratamiento con leuprolida debe administrarse durante al menos 6-8 semanas antes del comienzo de la terapia antiestrogénica, como ser un inhibidor de la aromatasa, y las inyecciones mensuales de leuprolida deben administrarse de manera programada y sin interrupción durante todo el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa.

Las mujeres que son premenopáusicas en el momento del diagnóstico de cáncer de mama y que se vuelven amenorreicas después de la quimioterapia pueden o no tener una producción continua de

11/22

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

  
Pastor de Nevares  
Apoderado

  
Novartis Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 171 de 276



estrógeno en los ovarios. Independientemente del estado menstrual, el estado premenopáusico debe confirmarse después de la quimioterapia y antes del comienzo de la leuprolida, por concentraciones en sangre de estradiol y FSH dentro de los rangos de referencia para mujeres premenopáusicas, a fin de evitar un tratamiento innecesario con leuprolida en caso de menopausia inducida por quimioterapia.

Después del inicio de la leuprolida, es importante confirmar la supresión ovárica adecuada (menopausia inducida por análogos de gonadotropina) mediante la evaluación en serie de la FSH circulante y el estradiol si este subconjunto de mujeres debe considerarse para el tratamiento antiestrogénico, como ser un inhibidor de la aromatasa, de acuerdo con las recomendaciones actuales de práctica clínica.

Por consiguiente, la supresión ovárica debe confirmarse con bajas concentraciones en sangre de FSH y estradiol antes de comenzar el tratamiento con inhibidores de la aromatasa y las mediciones deben repetirse cada tres meses durante la terapia de combinación con leuprolida y un inhibidor de la aromatasa. Esto es para evitar el aumento de rebote inducido por el inhibidor de la aromatasa en el estrógeno circulante, con las consecuencias consiguientes para el cáncer de mama. Es de destacar que los niveles de FSH circulantes se reducen en respuesta a la supresión ovárica inducida por análogos de gonadotropinas (menopausia inducida), a diferencia de una menopausia natural donde los niveles de FSH están elevados.

Los pacientes que han suspendido el tratamiento con leuprolida también deben suspender los inhibidores de la aromatasa en el plazo de 1 mes a partir de la última administración de leuprolida.

También se debe prestar especial atención a la información de prescripción de los medicamentos antiestrogénicos coadministrados, como los inhibidores de la aromatasa, el tamoxifeno, los inhibidores de CDK4/6, para obtener información de seguridad relevante cuando se administra en combinación con leuprolida.

La densidad mineral ósea debe evaluarse antes de comenzar el tratamiento con leuprolida, especialmente en mujeres que tienen factores de riesgo adicionales para la osteoporosis. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y debe iniciarse el tratamiento o la profilaxis de la osteoporosis cuando sea apropiado.

El riesgo de trastornos musculoesqueléticos (incluido el dolor articular o musculoesquelético) cuando se usa un agonista de GnRH en combinación con un inhibidor de la aromatasa o tamoxifeno es de aproximadamente el 89% con el inhibidor de la aromatasa y aproximadamente el 76% con tamoxifeno.

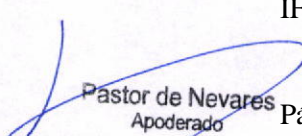
La hipertensión se ha informado como un evento adverso dirigido a una frecuencia muy común con agonistas de GnRH en combinación con exemestano o tamoxifeno.

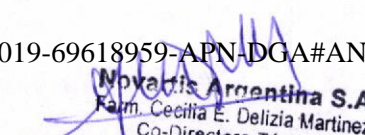
Las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama que reciben un agonista de GnRH en combinación con exemestano o tamoxifeno deben tener un control regular de los factores de riesgo cardiovascular y la presión arterial.

La hiperglucemia y la diabetes se informaron como eventos adversos de frecuencia común con un agonista de GnRH en combinación con exemestano o tamoxifeno. Las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama que reciben un agonista de GnRH en combinación con exemestano o tamoxifeno deben someterse a un monitoreo regular de los factores de riesgo de diabetes con un

12/22

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT


 Pastor de Nevares  
Apoderado


 Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MH 17256 MP 20730

Página 172 de 276



monitoreo de glucosa en la sangre de manera regular e iniciar un tratamiento adecuado contra la diabetes si corresponde, de acuerdo con las pautas nacionales.

Se ha informado que la depresión ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con un agonista de GnRH en combinación con tamoxifeno o exemestano, pero menos del 5% de los pacientes tenían depresión severa (grado 3-4). Los pacientes deben ser informados en consecuencia y recibir el tratamiento adecuado si se presentan síntomas. Los pacientes con depresión conocida o historial de depresión deben ser monitoreados cuidadosamente durante la terapia.

El tratamiento de las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama en etapa temprana con respuesta endocrina con leuprolida en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromataasa debe seguir una cuidadosa evaluación individual de los riesgos y beneficios.

### 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.

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.

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. 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.

En el contexto del cáncer de mama pre y perimenopáusico: inicio del tratamiento con inhibidores de la aromataasa antes de lograr una supresión ovárica adecuada con leuprolida (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN, PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

### EFEKTOS 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:

13/22

IF-2019-69618959-ARN-DGA#ANMAT


 Pastor de Nevares  
Apoderado


 Novartis Argentina S.A.  
Firma: Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
27617256 MP 20730

Página 173 de 276



- Aparato cardiovascular:	Edema periférico,
- Aparato digestivo:	náuseas, vómitos
- Sistema endocrino:	Atrofia testicular*, 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, arritmias cardíacas
- 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
-------------------------	---

14/22

Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT  
Novartis Argentina S.A.  
Firma: Cecilia E. Beltrán Martínez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730


Página 174 de 276



- |  |  |
|--|--|
|  | 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  |

15/22

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT


 Pastor de Nevares  
Apoderado


 Novartis Argentina S.A.  
Fárm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
M76256 MP 20730

Página 175 de 276



	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, linfedema, 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.

16/22

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

 Pastor de Nevares  
Apoderado

 Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
IN 97256 MP 20730

Página 176 de 276



#### *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.

#### **Uso ginecológico y en cáncer de mama**

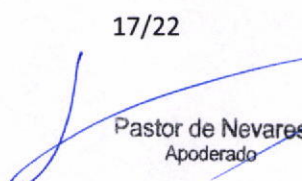
Los niveles de estradiol podrían aumentar durante las primeras semanas después de la inyección inicial de acetato de leuprolida 3,75 mg, pero luego caer a los valores basales. Este aumento transitorio de estradiol puede estar asociado con un empeoramiento temporal de los signos y síntomas. Los resultados 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 y para el tratamiento del cáncer de mama, las siguientes reacciones adversas ocurrieron en 5% o más de los pacientes que recibieron acetato de leuprolida 3,75 mg:

- |   |   |
|---|---|
| - Aparato cardiovascular:               | Edema, sofocos  |
| - 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, debilidad muscular   |
| - 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*  |
| - Aparato reproductor:                  | sensibilidad en las mamas, atrofia en las mamas, sequedad vulvovaginal  |

17/22

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT


 Pastor de Nevaros  
Apoderado


 Novartis Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Delizia Martínez  
Co-Directora Técnica  
17256 MP 20730

Página 177 de 216



- Misceláneos: astenia, pérdida o aumento de peso, edema periférico, reacción en el sitio de inyección (Induración del sitio de inyección, eritema, dolor, abscesos, hinchazón, nódulos, úlceras y necrosis)

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: palpitaciones, síncope, taquicardia
  - Aparato digestivo: boca seca, constipación, diarrea, flatulencia, cambios en el apetito
  - Metabolismo y nutrición: Trastornos lipídicos
  - Sistema musculo-esquelético: mialgia, hipertonia
  - Sistema nerviosos central/periférico: ansiedad, desordenes de personalidad, alteraciones de la memoria, delirio
  - Sistema tegmental: equimosis, alopecia, patología del cabello, cambios ungueales
  - Desordenes hepatobiliares: pruebas de función hepática anormales (usualmente transitorias)
  - Aparato urogenital: Disuria
  - Misceláneos: alteraciones oftalmológicas, linfadenopatía, alteración del gusto, olor vaginal, síntomas gripales. Se han reportado reacciones en el sitio de inyección, incluyendo dolor, inflamación, absceso estéril, induración y hematoma
- Efectos adversos adicionales*
- Sangre y sistema linfático: anemia, trombocitopenia, leucopenia
  - Sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad (sarpullido, prurito, urticaria, sibilancias y neumonitis intersticial, reacciones anafilácticas)
  - Metabolismo y nutrición: intolerancia a la glucosa
  - Sistema nervioso: Parálisis, convulsiones

18/22

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A  
Firma: Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
M717256 MP 20730

Pastor de Nevares  
ApoDERADO

Página 178 de 276



- Aparato cardiovascular:	Embolia pulmonar, hipertensión, hipotensión
- Desordenes hepatobiliares:	Función hepática anormal, ictericia
- Sistema musculo-esquelético:	Fractura espinal, reducción de la masa ósea
- Sistema respiratorio	Enfermedad pulmonar intersticial
- Aparato reproductor	Hemorragia vaginal, amenorrea

\*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

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

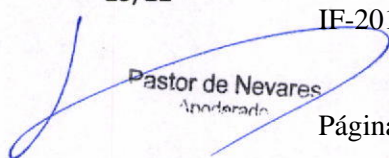
- Sistema inmune	Reacciones alérgicas generales (fiebre, sarpullido, picazón, reacciones anafilácticas)
------------------	--

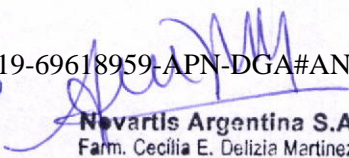
### Efectos adversos adicionales

- Aparato cardiovascular:	
---------------------------	--

19/22

IE-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

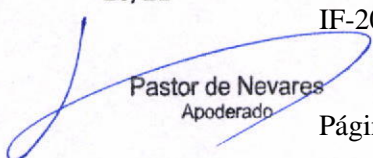

 Pastor de Nevares  
Acreditado


 Novartis Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Página 179 de 276 - Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

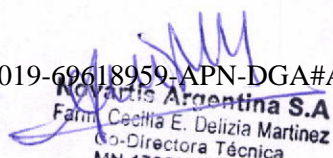


	Vasodilatación, bradicardia, hipertensión, desorden vascular periférico, síncope, hipotensión, palidez
- Aparato digestivo:	Constipación, dispepsia, disfagia, gingivitis, aumento del apetito
- Sistema endocrino:	aceleración de la madurez sexual, feminización, gota
- Sistema nervioso:	Depresión, hiperkinesia, 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, afección 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, vitiligo, desorden de las uñas, hipertrofia de la piel, hiperhidrosis, enrojecimiento
- Sistema urogenital:	Desorden del cérvix/neoplasma, dismenorrea, ginecomastia/desordenes del busto, desorden

20/22


 Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT


 Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 180 de 276



	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.

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.

21/22

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

Pastor de Nevares  
Apoderado

**Novartis Argentina S.A**  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
AN 17256 MP 20730

Página 181 de 276



**SANDOZ** A Novartis  
Division

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.

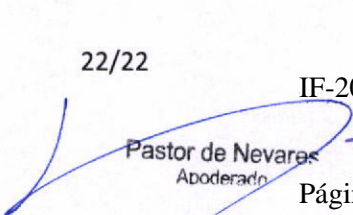
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

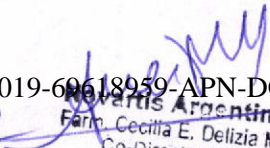
Última revisión: julio 2019 (CDS 03/2019). Aprobado por Disposición N° ...

22/22



Pastor de Nevares  
Aboderado

IF-2019-60618959-APN-DGA#ANMAT



Novartis Argentina S.A  
Firma Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 182 de 276





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-69291237 PROSP 3,75mg

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.12 10:13:11 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.12 10:13:14 -0300'



## 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.

#### 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 ultrasónicos pélvicos.

#### CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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


Código ATC: L02AE02.

#### Propiedades farmacodinámicas

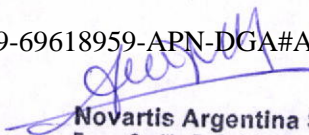
El acetato de leuprolida es un análogo noapeptídico sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH o LH-RH) que ocurre naturalmente. El análogo posee una mayor potencia que la hormona natural. El nombre químico es acetato de 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolinamida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

1/13

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT



Pastor de Nevares  
Apoderado



Novartis Argentina S.A.  
Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 241 de 276



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 folículo 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.

##### *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 o subcutánea 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:

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.

3/13

  
Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

  
Novartis Argentina S.A.  
Delizia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17266 MP 20730

Página 243 de 276



**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.

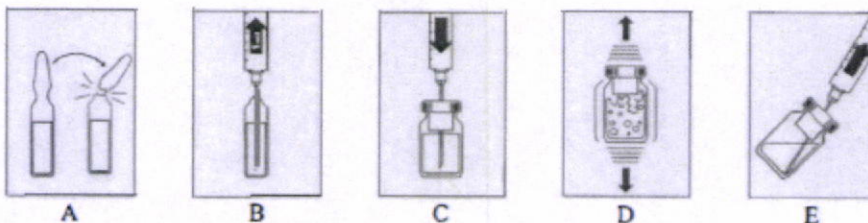
**Forma de administración:**

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**

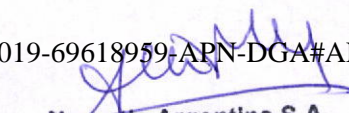
No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de interacción droga-droga.

4/13



Pastor de Nevares  
Aportador

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT



Novartis Argentina S.A.  
Firma Cecilia E. Delizia Martinez  
Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 244 de 276



### **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 ( $\geq 18$  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**

Según los hallazgos en estudios con animales y el mecanismo de acción, la leuprorelina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado con el fármaco.

En los estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo animal, la administración de una formulación mensual de acetato de leuprolida en el día 6 del embarazo (se esperaba una exposición sostenida durante todo el período de organogénesis) causó toxicidad embriofetal adversa en animales a dosis menores que la dosis humana basada en la superficie del cuerpo utilizando una dosis diaria estimada.

Asesore a las pacientes embarazadas y mujeres con potencial reproductivo sobre el riesgo potencial para el feto.

### *Información en animales*

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 seguridad y eficacia de la leuprorelina no se han establecido en mujeres. No hay información sobre la presencia de leuprorelina en la leche humana, los efectos sobre el lactante, o los efectos



sobre la producción de leche. 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 en hombres con potencial reproductivo.

#### **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 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.

6/13

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

Pastor de Nevares  
Apoderado

Novartis Argentina S.A  
E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 246 de 276



### Toxicidad embrio-fetal

Según los hallazgos en estudios con animales, la leuprorelina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo en animales, la administración de la formulación mensual de acetato de leuprolida en el día 6 de gestación (se esperaba una exposición sostenida durante todo el período de organogénesis) causó toxicidad embriofetal adversa en animales a dosis menores que la dosis humana, basado en Superficie corporal, utilizando una dosis diaria estimada. Informe a las pacientes embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto (ver sección 4.6).

### Convulsiones

Se han observado informes post-comercialización 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.

#### *Eventos psiquiátricos*

Se han informado eventos psiquiátricos en pacientes que toman agonistas de la GnRH, incluida la leuprolida. Los reportes post comercialización con esta clase de medicamentos incluyen síntomas de labilidad emocional, como llanto, irritabilidad, impaciencia, enojo y agresión. Se debe monitorear el desarrollo o empeoramiento de los síntomas psiquiátricos durante el tratamiento con leuprolida (ver EFECTOS ADVERSOS)

7/13

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT


 Pastor de Nevares  
Aptoderado


 Novartis Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Cra. 0776  
Cra. 0776  
MN 17296 MP 20730

Página 247 de 276



#### *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.

#### **CONTRAINDICACIONES**

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

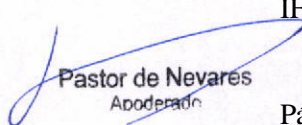
Se reportaron casos de reacciones anafilácticas a agonistas de GnRH en la literatura médica.

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.

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. 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.

8/13

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT


 Pastor de Nevares  
Apoderado


 Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
E.C. Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 248 de 276



**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*,<br>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,<br>crecimiento del pelo  |
| - Aparato urogenital:                   | disuria, polaquiuria, urgencia urinaria, dolor<br>testicular  |
| - Misceláneos:                          | diabetes, fiebre, escalofríos, nódulos duros en<br>la orofaringe, aumento del calcio sérico,<br>aumento de peso, aumento del ácido úrico<br>sérico. Se han reportado reacciones en el sitio<br>de inyección, incluyendo dolor, inflamación,<br>absceso estéril, induración y hematoma |

\* Efectos fisiológicos de la disminución de la testosterona

*Efectos adversos adicionales*

- |                         |  |
|-------------------------|--|
| Aparato cardiovascular: | insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión,<br>cambios en el ECG/isquemia, infarto de<br>miocardio, soplo, flebitis/trombosis, embolia<br>pulmonar, episodio isquémico transitorio,<br>prolongación del intervalo QT, bradicardia,<br>várices |
|-------------------------|--|

9/13

 Pastor de Nevares  
Aportador

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

 Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martínez  
Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

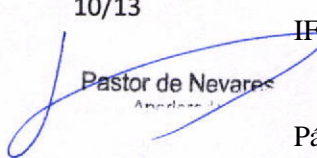
Página 249 de 276



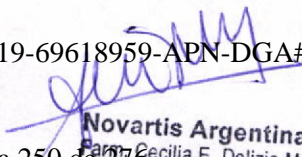
- Aparato digestivo: constipación, disfagia, alteraciones gastrointestinales y sangrado, disfunción hepática, úlcera péptica, pólipos rectales, eructos, abdomen alargado, úlcera duodenal, aumento del apetito, sed/boca seca
- Aparato respiratorio: tos, roce pleural, fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, 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

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.

10/13


 Pastor de Nevarés  
Analista

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT


 Novartis Argentina S.A.  
 Cecilia E. Delizia Martinez  
 Co-Directora Técnica  
 MN 17256 MP 20730

Página 250 de 276



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).

#### **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,

11/13

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

Pastor de Nevares  
Apoderado

  
Novartis Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
M.D. 76256 MP 20730

Página 251 de 276



- Cuerpo entero	mareos, neuropatía periférica, convulsión, fractura espinal, parálisis 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:	
- 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

### 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.

12/13

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

 Pastor de Nevares  
 Apoderado

 Novartis Argentina S.A.  
 Dra. E. Delizia Martínez  
 Co-Directora Técnica  
 MN 17256 MP 20730

Página 252 de 276





#### *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.

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 Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Fecha de última revisión: julio 2019 (CDS 03/2019). Aprobado por Disposición N°...

13/13

Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 253 de 276





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-69291237 PROSP 7,5mg

---

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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.12 10:13:35 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.12 10:13:37 -03'00'



## 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.

#### 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.

Código ATC: L02AE02.

#### 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

1/10

  
Pastor de Nevares  
Apoderado

IE-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

**Novartis Argentina S.A**  
Farm. Cecilia E. Delizia Martínez  
Co-Directora Técnica

Página 267 de 276 MP 20730



(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.

2/10

  
Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

  
Novartis Argentina S.A  
Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 268 de 276



**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, 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.

**Uso en pediatría**

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

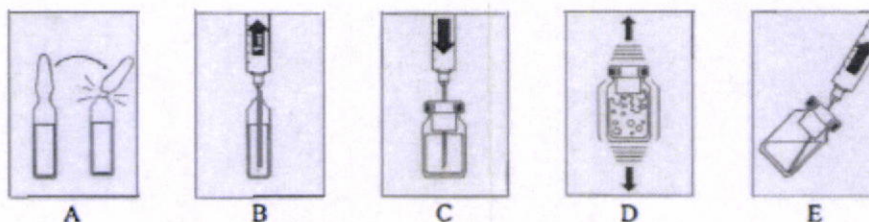
**Forma de administración:**

Cada frasco ampolla de microsferas 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.



**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.

3/10

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

 Pastor de Nevares  
Apoderado

 Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 269 de 276



**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 ( $\geq 18$  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**

Según los hallazgos en estudios con animales y el mecanismo de acción, la leuprorelina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado con el fármaco.

En los estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo animal, la administración de una formulación mensual de acetato de leuprolida en el día 6 del embarazo (se esperaba una exposición sostenida durante todo el período de organogénesis) causó toxicidad embriofetal adversa en animales a dosis menores que la dosis humana basada en la superficie del cuerpo utilizando una dosis diaria estimada.

Asesore a las pacientes embarazadas y mujeres con potencial reproductivo sobre el riesgo potencial para el feto.

**Información en animales**

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.

4/10

Pastor de Nevares  
Apoderado

IE-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 270 de 276



### Lactancia

La seguridad y eficacia de la leuprorelina no se han establecido en mujeres. No hay información sobre la presencia de leuprorelina en la leche humana, los efectos sobre el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. 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 en hombres con potencial reproductivo.

### 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.

#### Hiperglucemia y diabetes

Se reportaron casos de hiperglucemia y un aumento del riesgo de desarrollar diabetes en hombres recibiendo agonistas de GnRH. La hiperglucemia 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 hiperglucemia 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.

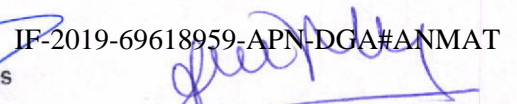
#### Efecto en el intervalo QT/QTc

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 cardíaca congestiva, anomalías electrolíticas frecuentes y en pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el

5/10

  
Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

  
Novartis Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Dellizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17258 MP 20730

Página 271 de 276



intervalo QT. Las anomalías electrolíticas deben ser corregidas. Considerar la monitorización periódica de electrocardiogramas y electrolitos.

#### **Toxicidad embrio-fetal**

Según los hallazgos en estudios con animales, la leuprorelina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo en animales, la administración de la formulación mensual de acetato de leuprolida en el día 6 de gestación (se esperaba una exposición sostenida durante todo el período de organogénesis) causó toxicidad embriofetal adversa en animales a dosis menores que la dosis humana, basado en Superficie corporal, utilizando una dosis diaria estimada. Informe a las pacientes embarazadas y a las mujeres sobre el potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto (ver sección 4.6).

#### **Convulsiones**

Se han observado informes post-comercialización 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.

6/10

  
Pastor de Nevares  
Apoderado

IE-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 272 de 276



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

## EFECTOS 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:

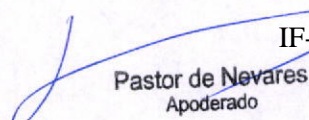
- |   |  |
|---|--|
| - Aparato cardiovascular:               | edema  |
| - Aparato digestivo:                    | nausea, vómito   |
| - Sistema endocrino:                    | disminución del tamaño de los testículos*,<br>sofocos*, sudoración*, impotencia* |
| - Sistema nervioso central/ periférico: | 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:

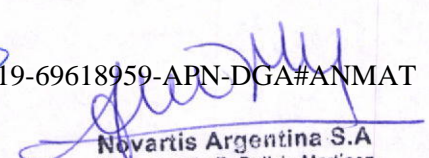
- |   |   |
|---|---|
| - Aparato cardiovascular:               | angina, arritmia cardíaca   |
| - Aparato digestivo:                    | anorexia, diarrea   |
| - Sistema endocrino:                    | ginecomastia, disminución de la libido  |
| - Sistema musculo-esquelético:          | dolor óseo,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

\* Efectos fisiológicos de la disminución de la testosterona

7/10

  
Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT

  
Novartis Argentina S.A.  
Firma: Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730



*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 dolor de las mamas o sensibilidad, aumento de la libido, aumento del tamaño de la tiroides anemia, disminución del número de glóbulos blancos

**- Sistema endócrino:**
**- Sangre y sistema linfático:**
**- 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

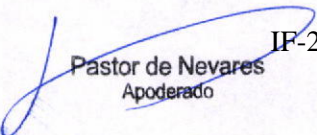
**- Aparato urogenital:**

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

8/10



Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT



Novartis Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 274 de 276



anafilaxia, celulitis, neoplasma, reacciones del sitio de inyección, linfedema, 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.


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.

9/10

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT



Pastor de Nevares  
Apoderado



Novartis Argentina S.A  
Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 275 de 276



**SANDOZ** A Novartis  
Division

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 Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Fecha de última revisión: julio 2019 (CDS 03/2019). Aprobado por Disposición N° ...

10/10



Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69618959-APN-DGA#ANMAT



Novartis Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 276 de 276





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-69291237 PROSP 22,5mg

---

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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.12 10:21:13 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.12 10:21:14 -0300'





## 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:

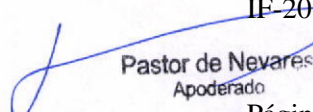
- tratamiento del leiomioma uterino (fibroma uterino) durante un periodo de 6 meses. Este tratamiento puede emplearse como medida preoperatoria y coadyuvante a la cirugía o como tratamiento sintomático alternativo definitivo en las mujeres cercanas a la menopausia que no desean la cirugía. Junto con un tratamiento con suplemento de hierro se utiliza para tratar la anemia causada por fibromas.
- tratamiento paliativo del carcinoma de próstata avanzado.
- tratamiento de la endometriosis durante un periodo de 6 meses. Puede emplearse solo o como terapia conjunta con la cirugía.
- 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.
- tratamiento del cáncer de mama en etapa temprana sensible a hormona en mujeres pre y perimenopáusicas con mayor riesgo de recurrencia y cáncer de mama avanzado sensible a la hormona en mujeres pre y perimenopáusicas.
- preservación de la función ovárica en mujeres premenopáusicas con cáncer que reciben quimioterapia.

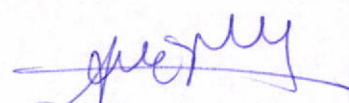
#### 2. ANTES DE USAR LECTRUM 3,75 mg

**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,

1/11

  
Pastor de Nevares  
Apoderado

  
IE-2019-69623450-APN DGA#ANMAT  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martínez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730







- está en periodo de lactancia.
- En mujeres pre y perimenopáusicas que reciben leuprolida para el tratamiento del cáncer de mama: sus niveles de estrógeno deben haber sido adecuadamente suprimidos con leuprolida antes de comenzar el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa y deben revisarse cada tres meses durante el tratamiento.

### Precauciones y advertencias

*Tenga especial cuidado con Lectrum 3,75 mg*

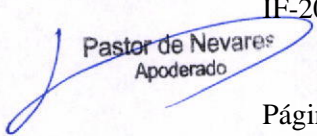
- Generalmente se produce un aumento en sangre de la hormona sexual masculina (testosterona) y los esteroides sexuales femeninos durante la primera semana de tratamiento. Esto puede llevar a un empeoramiento temporal de los síntomas relacionados con la enfermedad y también a la aparición de nuevos síntomas 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.
- Se han observado convulsiones en pacientes con o sin antecedentes de factores predisponentes, su médico le dirá qué debe hacer en ese caso.
- La leuprolida puede causar daño fetal.

### Uso ginecológico y cáncer de mama:

- Si usted es una mujer con fibromas submucosos (tumores benignos en el músculo debajo del revestimiento de la matriz), la leuprolida puede causar un sangrado severo cuando los fibromas se descomponen. Póngase en contacto con su médico inmediatamente si experimenta sangrado o dolor intenso o inusual.
- Si es mujer y continúa teniendo períodos (menstruación) después de comenzar el tratamiento con leuprolida, debe informar a su médico.
- Si usted es una mujer en edad fértil, debe usar anticonceptivos no hormonales mientras recibe leuprolida. Aunque la leuprolida hace que cesen los períodos, no es un método anticonceptivo. Si no está seguro de esto, hable con su médico.
- Si le están administrando leuprolida para el tratamiento del cáncer de mama:
  - Su médico puede evaluar la densidad ósea y la función ovárica antes de comenzar el tratamiento con leuprolida y controlarlo durante todo el tratamiento.
  - Leuprolida debe iniciarse al menos 6-8 semanas antes de comenzar el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa y debe continuar durante todo el tratamiento.
  - Si ha recibido quimioterapia, el tratamiento con leuprolida solo debe comenzar una vez que haya completado la quimioterapia y se haya confirmado el estado premenopáusico.

2/11

IE-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT


 Pastor de Nevares  
Apoderado


**Novartis Argentina S.A**  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 25 de 25







- La duración recomendada del tratamiento con leuprolida en combinación con otros tratamientos hormonales para el cáncer de mama es de hasta 5 años.
- Si se le administra leuprolida en combinación con un inhibidor de la aromatasa, su médico puede controlar su presión arterial, función cardíaca y niveles de glucosa en sangre durante el tratamiento. Si tiene depresión o un historial de depresión, informe a su médico para que puedan controlar sus síntomas de depresión durante el tratamiento con leuprolida.
- Si no está seguro de esto, hable con 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.
- se han informado eventos psiquiátricos como cambios en el estado de ánimo (llanto, irritabilidad, impaciencia, enojo y agresión). Su médico debe monitorear el desarrollo o empeoramiento de los síntomas.

**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**

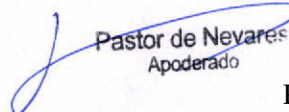
Siga exactamente las instrucciones de administración de Lectrum 3,75 mg indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

**Miomas uterinos o endometriosis:** la dosis normal es una inyección intramuscular una vez al mes durante un período máximo de 6 meses.

**Carcinoma de próstata:** una inyección intramuscular una vez al mes durante el período estipulado por el médico.


**Cáncer de mama precoz:** la dosis habitual es una inyección intramuscular una vez al mes en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa. Se debe administrar un mínimo de dos

3/11

  
Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT

  
Novartis Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica

Página 27 de 253  37256 MP 20730







inyecciones de leuprolida con un mes entre cada inyección antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la aromataso o tamoxifeno.

Cáncer de mama avanzado: se le administrará una inyección intramuscular una vez al mes como complemento de su tratamiento para el cáncer de mama.

Preservación de la función ovárica mientras recibe quimioterapia: recibirá una inyección intramuscular dos semanas antes de comenzar la quimioterapia y luego todos los meses durante la duración de su tratamiento.

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:                    | nausea, vómito   |
| - Sistema endocrino:                    | disminución del tamaño de los testículos*,<br>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                             |

4/11

IE-2019-69623450-APN-DGSA#ANMAT

Pastor de Nevares  
Apoderado

Farm. Cecilia E. Delizia Martínez  
Co-Directora Técnica  
MN 17266 MP 20730







- 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 exantema, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, carcinoma de piel/oído,
- Sistema cutáneo:

5/11

IE-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT

Pastor de Nevares  
Apoderado

Novartis Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Delizia Martínez  
Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 31 de 253







- Aparato urogenital: sequedad en la piel, equimosis, pérdida de cabello, prurito, lesiones y pigmentación de la piel, desordenes del cabello  
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

#### Uso ginecológico y en cáncer de mama

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

- Aparato cardiovascular: Edema, sofocos
- Aparato digestivo: náusea, 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, debilidad muscular
- 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\*
- Aparato reproductor: sensibilidad en las mamas, atrofia en las mamas, sequedad vulvovaginal
- Misceláneos: astenia, pérdida o aumento de peso, edema periférico, reacción en el sitio de inyección (Induración del sitio de inyección, eritema, dolor, abscesos, hinchazón, nódulos, úlceras y necrosis)

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: palpitaciones, síncope, taquicardia

6/11

  
Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT

  
Novartis Argentina SA  
Farm. Cecilia E. Delizia Martínez  
Co-Directora Técnica  
MN 17266 MP 20730

Página 33 de 253









- |   |   |
|---|---|
| - Aparato digestivo:                    | boca seca, constipación, diarrea, flatulencia, cambios en el apetito  |
| - Metabolismo y nutrición               | lípidos anormales   |
| - 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  |
| - Desordenes hepatobiliares:            | Pruebas de función hepática anormales (usualmente transitorias)   |
| - Aparato urogenital:                   | disuria   |
| - Misceláneos:                          | alteraciones oftalmológicas, linfadenopatía, alteración del gusto, olor vaginal, síntomas gripales. Se han reportado reacciones en el sitio de inyección, incluyendo dolor, inflamación, absceso estéril, induración y hematoma |

#### *Efectos adversos adicionales*

- |                                |   |
|--------------------------------|---|
| - Sangre y sistema linfático:  | anemia, trombocitopenia, leucopenia   |
| - Sistema inmune:              | reacciones de hipersensibilidad (sarpullido, prurito, urticaria, sibilancias y neumonitis intersticial, reacciones anafilácticas) |
| - Metabolismo y nutrición:     | intolerancia a la glucosa   |
| - Sistema nervioso:            | Parálisis, convulsiones   |
| - Aparato cardiovascular:      | Embolia pulmonar, hipertensión, hipotensión   |
| - Desordenes hepatobiliares:   | Función hepática anormal, ictericia   |
| - Sistema musculo-esquelético: | Fractura espinal, reducción de la masa ósea   |
| - Sistema respiratorio         | Enfermedad pulmonar intersticial  |
| - Aparato reproductor          | Hemorragia vaginal, amenorrea   |

\*Efectos fisiológicos de la disminución de estrógenos.

#### **Pubertad precoz**

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           |

7/11

IE-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17266 MP 20730

Pastor de Nevares  
Apoderado

Página 35 de 253







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, hiperquinesia, 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:

- 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,

8/11

 Astor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 47256 MP 20730

Página 37 de 37







- Investigaciones
- Laboratorio

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

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.

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.

9/11

IF-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT

Pastor de Nevares  
Apoderado

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martínez  
Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 39 de 253





**SANDOZ** A Novartis  
Division

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, 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.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

**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).

**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.

10/11

Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT

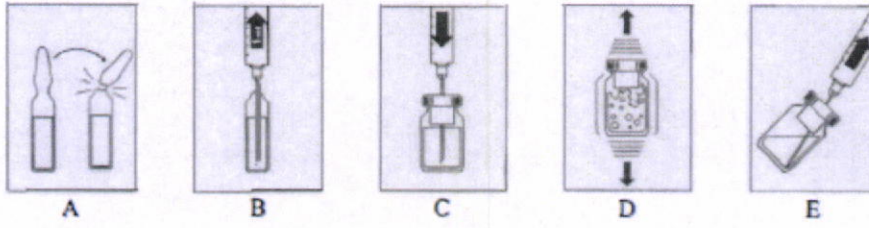
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 40 de 253









Fecha de última revisión: julio 2019 (CDS 03/2019). Aprobado por Disposición N°...

11/11

  
Pastor de Nevares  
Apoderado

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martínez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-69291237 INF PAC 3,75mg

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.12 10:21:32 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.12 10:21:33 -0300'



## Lectrum® 7,5 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 7,5 mg y para qué se utiliza
2. Antes de usar Lectrum 7,5 mg
3. Uso apropiado de Lectrum 7,5 mg
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lectrum 7,5 mg
6. Información adicional

#### 1. QUÉ ES LECTRUM 7,5 mg Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Lectrum 7,5 mg es un medicamento que pertenece al grupo de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina.

Lectrum 7,5 mg se utiliza para el tratamiento paliativo del carcinoma de próstata avanzado. También está indicado 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 7,5 mg

##### No usar Lectrum 7,5 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.

#### Precauciones y advertencias

##### Tenga especial cuidado con Lectrum 7,5 mg

- 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 7,5 mg y otros medicamentos), informe a su médico.
- Se han observado convulsiones en pacientes con o sin antecedentes de factores predisponentes, su médico le dirá qué debe hacer en ese caso.
- La leuprolida puede causar daño fetal.

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.
- se han informado eventos psiquiátricos como cambios en el estado de ánimo (llanto, irritabilidad, impaciencia, enojo y agresión). Su médico debe monitorear el desarrollo o empeoramiento de los síntomas.

**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.

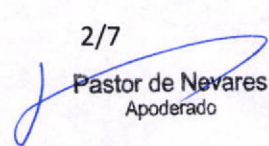
En la pubertad precoz:

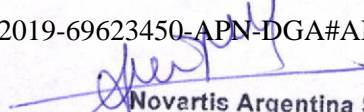
- la dosis debe ser individualizada para cada niño según el peso. Los niños más jóvenes requieren dosis más altas.
- Dosis inicial: la dosis inicial recomendada es 0,3 mg/kg de peso cada cuatro semanas (mínimo 7,5 mg) administrada por vía intramuscular, según el siguiente esquema:

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.

2/7  
  
 Pastor de Nevares  
 Apoderado

IF-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT  
  
 Novartis Argentina S.A  
 Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
 Co-Directora Técnica  
 MN 17256 MP 20730



#### 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 endócrino: ginecomastia, disminución de la libido
- Sistema musculoesquelético: 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,

IF-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT

3/7

Pastor de Nevares  
Apoderado

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martínez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 70 de 253



- Desorden hepatobiliar
  - Sistema endócrino:
  - Sangre y sistema linfático:
  - Sistema musculo-esquelético:
  - Sistema nervioso central/periférico:
  - Sistema cutáneo:
  - Aparato urogenital:
  - Misceláneos:
- congestión de los senos nasales, enfisema, hemoptosis, edema pulmonar, aumento de esputo, epistaxis, faringitis, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial  
 lesión hepática seria inducida por drogas  
 dolor de las mamas o sensibilidad, aumento de la libido, aumento del tamaño de la tiroides  
 anemia, disminución del número de glóbulos blancos  
 síntomas similares a tenosinovitis, espondilitis anquilosante, dolor en las articulaciones, fibrosis pélvica  
 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 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  
 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  
 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

IF-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT

4/7

Pastor de Nevares  
Apoderado

Página 71 de 253

**Novartis Argentina S.A**  
Farm. Cecilia E. Delizia Martínez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730



- Aparato digestivo: Constipación, dispepsia, disfagia, gingivitis, aumento del apetito
- Sistema endocrino: aceleración de la madurez sexual, feminización, gota
- Sistema nervioso: Depresión, hiperquinesia, 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 multiforme, alopecia, desorden del pelo, hirsutismo, leucoderma, desorden de las uñas, hipertrofia de la piel, hiperhidrosis, enrojecimiento
- Sistema cutáneo: Desorden del cérvix/neoplasma, dismenorrea, ginecomastia/desordenes del busto, desorden menstrual, incontinencia urinaria, dolor de próstata
- Sistema urogenital: 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
- General: Disminución del conteo de células blancas, aumento de peso
- Investigaciones: Presencia de anticuerpos antinucleares y aumento de la eritrosedimentación
- Laboratorio:


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.

IF-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT

5/7


 Pastor de Nevares  
 Apoderado

Página 72 de 253


 Novartis Argentina S.A  
 Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
 Co-Directora Técnica  
 MN 11258-1/2010



**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, 1 jeringa descartable y 2 agujas 22G 1½.

"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

6/7

IF-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT

 Pastor de Nevares  
Apoderado

 Novartis Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Delizia Martinez  
Co-Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730

Página 73 de 253



**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

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

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

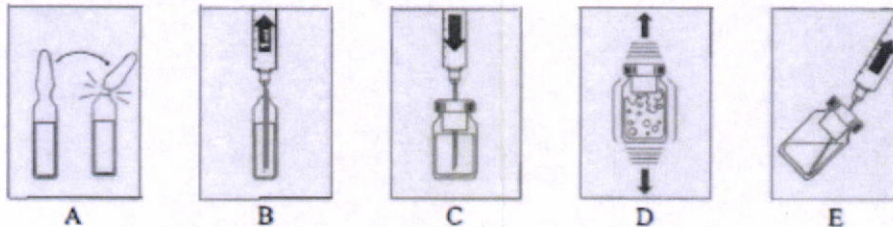
[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)
**INFORMACIÓN ADICIONAL PARA EL PROFESIONAL SANITARIO**
**Forma de administración:**

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.



Fecha de última revisión: julio 2019 (CDS 03/2019). Aprobado por Disposición N°...





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-69291237 INF PAC 7,5mg

---

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, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.12 10:21:57 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.12 10:22:01 -0300'



**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.

También está indicado 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**
**No usar Lectrum 3 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.

**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.

1/6

 Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Cecilia E. Delizia Martínez

 Directora Técnica  
Página 89 de 253  
MN 17256 MP 20730



- 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 y otros medicamentos), informe a su médico.
- Se han observado convulsiones en pacientes con o sin antecedentes de factores predisponentes, su médico le dirá qué debe hacer en ese caso.
- La leuprolida puede causar daño fetal.

**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.
- se han informado eventos psiquiátricos como cambios en el estado de ánimo (llanto, irritabilidad, impaciencia, enojo y agresión). Su médico debe monitorear el desarrollo o empeoramiento de los síntomas.

**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*,<br>sofocos*, sudoración*, impotencia* |

IF-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT

2/6

Pastor de Nevares  
Apoderado

Novartis Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Delizia Martínez  
Directora Técnica  
MN 17256 MP 20730



- 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

IF-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT

4/6  
Pastor de Nevares  
ApoDERADO

Página 02 de 25  
Argentina S.A  
Farm. Cecilia E. Delizia Martínez  
Co-Directora Técnica  
SAN 17256 MP 20730



**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 1½.

"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.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

**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 1½ (40/70).

5/6

Pastor de Nevares  
Apoderado

IF-2019-69623450-APN-DGA#ANMAT

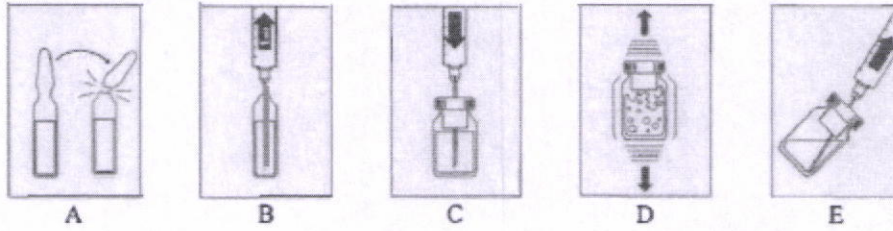
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Cecilia E. Delizia Martínez  
Co-Directora Técnica  
DIN 17256 MP 20730

Página 93 de 253



**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.



Fecha de última revisión: julio 2019 (CDS 03/2019). Aprobado por Disposición N°...





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-69291237 INF PAC 22,5mg

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.12 10:22:20 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.12 10:22:21 -0300'