

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **Neuronovo 42** **Lumateperona 42 mg** **Cápsulas Duras**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



#### **FÓRMULA**

Cada Cápsula Dura contiene: Lumateperona (como Lumateperona Tosilato) 42 mg.  
Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada 15,00 mg; Talco 0,90 mg; Estearato de Magnesio 3,00 mg; Anhídrido Silícico Coloidal 1,50 mg; Manitol Granular c.s.p. 300,00 mg; Gelatina 94,255 mg; Dióxido de Titanio 1,576 mg; Azul Brillante 0,169 mg.

42 mg de Lumateperona equivalen a 60 mg de Lumateperona Tosilato.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**Medicamento antipsicótico, derivados de la butirofenona.**

Código ATC: N05AD10.

#### **INDICACIONES**

**Neuronovo 42** está indicado para el tratamiento de:

- Esquizofrenia en adultos.
- Episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I o II (depresión bipolar) en adultos, como monoterapia y como tratamiento coadyuvante con litio o valproato.

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

Las cápsulas de **Neuronovo 42** contienen Lumateperona, un antipsicótico atípico, presente como sal de tosilato de Lumateperona de nombre químico 4-metilbencenosulfonato de 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-1-(4-fluoro-fenil)-butan-1-ona.

#### **Acción farmacológica**

##### **Mecanismo de acción**

Se desconoce el mecanismo de acción de Lumateperona en el tratamiento de la esquizofrenia y los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I o II. Sin embargo, la eficacia de Lumateperona podría estar mediada por una combinación de actividad antagonista en los receptores centrales de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y actividad antagonista postsináptica en los receptores centrales de dopamina D<sub>2</sub>.

La Lumateperona posee una afinidad de unión elevada a los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> (K<sub>1</sub> = 0,54 nM) y una afinidad de unión moderada a los receptores de dopamina D<sub>2</sub> (K<sub>1</sub> = 32 nM). Lumateperona posee una afinidad de unión moderada a los transportadores de

serotonina ( $K_1 = 33$  nM). La Lumateperona también posee una afinidad de unión moderada a los receptores de dopamina D1 (41 nM) y D4 y a los adrenérgicos alfa 1A y alfa 1B ( $K_1$  proyectado a <100 nM), pero posee una afinidad de unión baja (menos del 50% de inhibición a 100 nM) a los receptores muscarínicos e histaminérgicos.

### **Farmacocinética**

Tras la administración oral de Lumateperona una vez al día, el estado estacionario se alcanza en unos 5 días. La exposición estacionaria a Lumateperona es aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo de 3,5 mg a 56 mg (0,08 a 1,3 veces la dosis diaria recomendada aprobada). Se observó una gran variabilidad intersujeto en los parámetros farmacocinéticos de Lumateperona, con coeficientes de variación de la  $C_{máx}$  (concentración plasmática máxima) y el ABC (Área Bajo la Curva de concentración frente al tiempo) que oscilaban entre el 68% y el 97% en estado estacionario.

### **Absorción**

La biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de Lumateperona es de aproximadamente 4,4%. La  $C_{máx}$  de Lumateperona se alcanza aproximadamente a 1 a 2 horas después de la dosis de Lumateperona.

### **Efecto de los alimentos**

La administración en forma conjunta de Lumateperona con la ingesta de una comida rica en grasas disminuye la  $C_{max}$  media de Lumateperona en un 33% y aumenta el ABC media en un 9%. La mediana de  $T_{max}$  se retrasó aproximadamente 1 hora (de 1 hora en ayunas a 2 horas en presencia de alimentos).

### **Distribución**

La unión a proteínas de Lumateperona es del 97,4% a 5  $\mu$ M (unas 70 veces superior a las concentraciones terapéuticas) en plasma humano. El volumen de distribución de Lumateperona tras la administración intravenosa es de aproximadamente 4,1 l/kg.

### **Eliminación**

La depuración de Lumateperona es de aproximadamente 27,9 l/hora y la vida media terminal es de unas 18 horas tras la administración intravenosa.

### **Metabolismo**

La Lumateperona se metaboliza ampliamente con más de veinte metabolitos identificados *in vivo*. Tras una dosis oral única marcada con  $^{14}C$ , Lumateperona y los metabolitos glucuronidados representan aproximadamente el 2,8% y el 51% de la radiactividad plasmática total, respectivamente. Los estudios *in vitro* demuestran que en el metabolismo de Lumateperona intervienen múltiples enzimas, entre ellas uridina 5',-difosfo-glucuronosiltransferasas (UDP-glucuronosiltransferasa, UGT) 1A1, 1A4 y 2B15, aldocetorreductasas (AKR) 1C1, 1B10 y 1C4, y citocromos P450 (GYP) 3A4, 2C8 y 1A2.

### **Excreción**

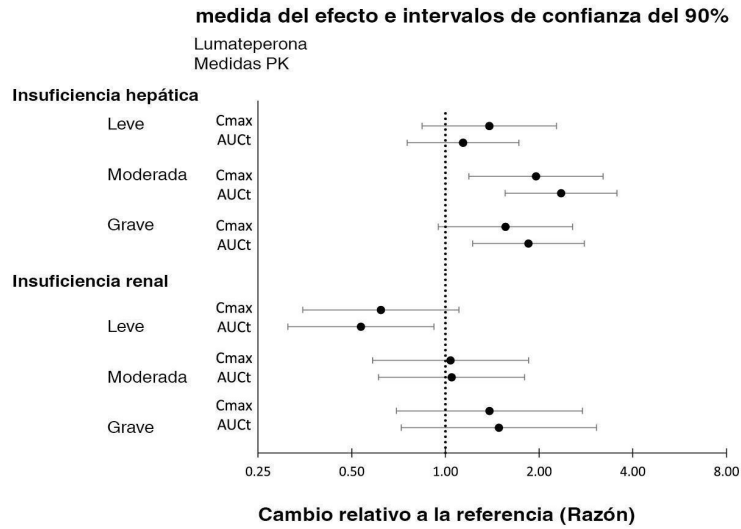
En un estudio de balance de masas en humanos, el 58% y el 29% de la dosis radiactiva se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. Menos del 1% de la dosis se excretó como Lumateperona inalterada en la orina.

### **Poblaciones Especiales**

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de Lumateperona en función de la edad, el sexo o la raza.

En la Figura 1, se presentan los efectos de la insuficiencia hepática o renal sobre la exposición a Lumateperona.

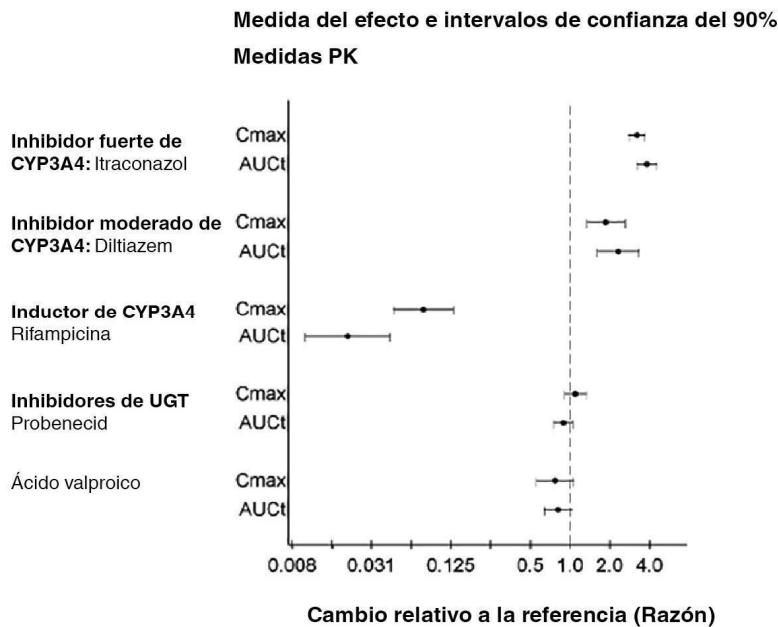
**Figura 1: Efectos de factores intrínsecos sobre la farmacocinética de Lumateperona**



### Estudios de interacción farmacológica

En la Figura 2, se presentan los efectos de otros fármacos sobre la exposición a Lumateperona.

**Figura 2: Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de Lumateperona**



### ***Sustratos de CYP3A4***

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de midazolam (sustrato de CYP3A4) o de su metabolito 1-hidroximidazolam cuando se utilizaron de manera concomitante con dosis únicas o múltiples de Lumateperona en pacientes con esquizofrenia.

### ***Estudios in vitro***

La Lumateperona mostró una inhibición de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5 escasa o nula. No mostró inducción de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. La Lumateperona no parecía ser un sustrato de P-gp ni de BCRP. Mostró una inhibición de OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B3 u OATP1B1 escasa o nula.

### **Datos preclínicos de seguridad**

#### ***Carcinogénesis***

Se realizaron estudios de carcinogenicidad durante el tiempo de vida en ratas y ratones, y los resultados no muestran posibilidad carcinogénica en ninguna de las dos especies.

En ratas Sprague-Dawley, a los machos se les administró Lumateperona (base libre) a dosis orales de 3,5; 7 o 14 mg/kg/día y a las hembras Lumateperona a dosis orales de 3,5; 10,5 o 21 mg/kg/día durante los primeros 385 días, luego, las dosis se redujeron en los dos grupos de dosis más altas de modo que a las hembras se les administraron 3,5; 7 o 14 mg/kg/día, respectivamente, durante el transcurso del estudio. En este estudio, se determinó que el nivel sin efectos adversos para las lesiones neoplásicas era de 14 mg/kg/día (84 mg/m<sup>2</sup>/día) para los machos y de 10,5/7 mg/kg/día (42 mg/m<sup>2</sup>/día) para las hembras, que son 1,6 veces (hembras) a 3,2 veces (machos) la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD por su sigla en idioma inglés) sobre una base de mg/m<sup>2</sup>.

Se administró Lumateperona a ratones CD-1 machos y hembras a dosis orales de 3,5; 10,5 o 21 mg/kg/día durante los primeros 35 días, y luego, las dosis se redujeron a 1,4, 4,9 y 14 mg/kg/día, respectivamente, durante el transcurso del estudio. En este estudio, se determinó que el nivel sin efectos adversos para las lesiones neoplásicas era de 10,5/4,9 mg/kg/día (15 mg/m<sup>2</sup>/día) para cada sexo, que son 0,6 veces la MRHD sobre una base de mg/m<sup>2</sup>.

#### ***Mutagénesis***

No se encontraron indicios de posibilidad mutagénica en el ensayo de mutación inversa bacteriana in vitro (prueba de Ames) ni en la prueba de linfoma de ratón sin activación metabólica. La Lumateperona resultó positiva en la prueba de Ames solo en presencia de activación metabólica y solo en la cepa TA1537, y resultó positiva en la prueba de linfoma de ratón solo en presencia de activación metabólica y solo a altas concentraciones que inhibían el crecimiento celular; en conjunto, se consideró que estos resultados estaban relacionados con límites de solubilidad y/o efectos inespecíficos sobre la función celular. La actividad clastogénica de Lumateperona resultó negativa en el ensayo de micronúcleos in vivo en ratas y no fue genotóxica en el ensayo de Comet in vivo en ratas.

#### ***Deterioro de la fertilidad***

Se trató a ratas hembra con dosis orales de 3,5; 10,5; 21 o 42 mg/kg/día de Lumateperona (base libre) (0,8; 2,4; 4,9 y 9,7 veces la MRHD sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) antes del apareamiento y de forma continuada hasta la concepción e implantación. Se observaron irregularidades del ciclo estral a dosis  $\geq 10,5$  mg/kg/día. A 42 mg/kg/día se registraron descensos en la mediana del número de cuerpos lúteos y lugares de implantación, y aumentos en el número de úteros no grávidos. A 21 y 42 mg/kg/día se observó una disminución del peso

corporal durante la gestación y del aumento de peso corporal, así como un incremento del tiempo hasta el apareamiento.

Se trató a ratas macho con dosis orales de 3,5; 10,5; 21 o 42 mg/kg/día de Lumateperona (0,8; 2,4; 4,9 y 9,7 veces la MRHD sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) durante 9 semanas antes del apareamiento y a lo largo de 14 días de apareamiento. A 21 y 42 mg/kg/día se observó una disminución de la motilidad espermática, cambios en la morfología de los espermatozoides, reducción del recuento epididimario y cambios histopatológicos adversos en testículos y epidídimos.

#### ***Toxicología y/o farmacología en animales***

La administración oral de Lumateperona causó acumulación intracitoplasmática sistémica de material pigmentado en perros, ratas y ratones a exposiciones clínicamente relevantes (ABC). La pigmentación intracitoplasmática parecía estar localizada en los lisosomas. La acumulación de material pigmentado persistió sin revertirse al final de los periodos de 1 a 2 meses sin fármacos. Se observó material pigmentado en el cerebro y la médula espinal de las tres especies, y en el corazón y ojos de las ratas. Aunque no se estableció la composición del material pigmentado, es probable que se trate de polímeros o aductos proteicos formados a partir de metabolitos de la anilina de Lumateperona.

En el perro, la acumulación de material pigmentado en el cerebro y la médula espinal se asoció a degeneración neuronal y necrosis, seguidas de degeneración axonal e inflamación histiocítica tras la administración oral de Lumateperona durante un máximo de 9 meses. En la rata, la acumulación de material pigmentado se asoció a cambios degenerativos y signos de una respuesta inflamatoria en la médula espinal, el sistema nervioso periférico, el ojo y el corazón tras la administración oral de Lumateperona durante un máximo de 2 años. Aunque no se observaron cambios degenerativos evidentes en el cerebro de la rata, la presencia de macrófagos infiltrados que contienen pigmentos es coherente con una respuesta inflamatoria.

No se estableció definitivamente la función del material pigmentado intracitoplasmático en la causa de estas lesiones; sin embargo, la colocalización de material pigmentado en tejidos con cambios degenerativos y signos de inflamación implica un rol de respaldo. Como alternativa, los metabolitos de la anilina de Lumateperona pueden sufrir una activación metabólica que forme metabolitos reactivos que contribuyan a las toxicidades observadas. No se pudo descartar la función de la acumulación intracelular de Lumateperona o de sus metabolitos no anilínicos en estas toxicidades.

Los metabolitos de la anilina considerados responsables de estas toxicidades se detectaron en perros y ratas, pero no estaban presentes en humanos a niveles cuantificables. Con base en toda la evidencia disponible, estas toxicidades no parecen ser relevantes para los seres humanos.

#### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con **Neuronovo 42** debería ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en uso de fármacos antipsicóticos.

La dosis recomendada es de 1 cápsula de **Neuronovo 42** (42 mg), administrada por vía oral, una vez al día con o sin alimentos. No es necesario titular la dosis.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (clase B o C según Child-Pugh) o que utilicen simultáneamente inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4 la dosis diaria debe ser ajustada.

#### **CONTRAINDICACIONES**

**Neuronovo 42** está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a Lumateperona o a alguno de los componentes incluidos en su formulación.

Las reacciones por hipersensibilidad a Lumateperona incluyeron prurito, erupción cutánea (por ejemplo, dermatitis alérgica, erupción papular y erupción generalizada) y urticaria.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### **Mayor mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia**

**Los pacientes de edad avanzada que padecen psicosis relacionada con la demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Lumateperona no está aprobado para el tratamiento de pacientes que padecen psicosis relacionada con la demencia (ver Advertencias y precauciones).**

### **Pensamientos y conductas suicidas**

**Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes en estudios de corto plazo. Controle estrechamente a todos los pacientes tratados con antidepresivos para detectar un empeoramiento clínico y la aparición de pensamientos y conductas suicidas (ver Advertencias y precauciones).**

### **Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia**

Los pacientes de edad avanzada que padecen psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaban antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con fármacos de entre 1,6 y 1,7 veces el de los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo controlado típico de 10 semanas, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con fármacos fue de alrededor del 4,5%, frente a una tasa de alrededor del 2,6% en los pacientes tratados con placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de los fallecimientos parecían ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Lumateperona no está aprobado para el tratamiento de pacientes que padecen psicosis relacionada con la demencia.

### **Pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes**

En análisis agrupados de ensayos controlados con placebo de fármacos antidepresivos (IRSS y otras clases de antidepresivos) que incluyeron aproximadamente 77.000 pacientes adultos y 4500 pacientes pediátricos, la incidencia de pensamientos y conductas suicidas en pacientes de 24 años o menos tratados con antidepresivos fue mayor que en los pacientes tratados con placebo. Hubo una variación considerable en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas entre los fármacos, pero se identificó un mayor riesgo en pacientes jóvenes para la mayoría de los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de pensamientos y conductas suicidas en las distintas indicaciones, con la mayor incidencia en los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). En la Tabla 1 se presentan las diferencias fármaco-placebo en la cantidad de casos de pensamientos y conductas suicidas cada 1000 pacientes tratados.

**Tabla 1: Diferencias de riesgo en la cantidad de pacientes con pensamientos y comportamientos suicidas en el conjunto de ensayos controlados con placebo de antidepresivos en pacientes pediátricos\* y adultos**

<b>Rango etario</b>	<b>Diferencia fármaco-placebo en la cantidad de pacientes con pensamientos o conductas suicidas cada 1000 pacientes tratados</b>
	<b>Aumentos en comparación con el placebo</b>
<18 años	14 pacientes adicionales
18-24 años	5 pacientes adicionales
	<b>Descensos en comparación con el placebo</b>
25-64 años	1 paciente menos
≥65 años	6 pacientes menos

\*Lumateperona no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos.

Se desconoce si el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes se extiende al uso a largo plazo, es decir, más allá de los cuatro meses. Sin embargo, hay pruebas sustanciales de los ensayos de mantenimiento controlados con placebo de los adultos con TDM que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión y la depresión en sí es un factor de riesgo para los pensamientos y comportamientos suicidas.

Monitorear a todos los pacientes tratados con antidepresivos ante cualquier indicio de empeoramiento clínico y aparición de pensamientos y conductas suicidas, especialmente durante los primeros meses de tratamiento farmacológico y en los momentos de cambios de dosis. Aconsejar a los familiares o cuidadores de los pacientes que monitoreen los cambios de comportamiento y alerten al proveedor de servicios médicos. Considerar la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluida la posible interrupción de **Neuronovo 42**, en pacientes cuya depresión empeore de forma persistente o que tengan pensamientos o conductas suicidas.

#### **Reacciones cerebrovasculares adversas, incluido el accidente cerebrovascular (ACV), en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia**

En ensayos controlados con placebo en sujetos de edad avanzada con demencia, los pacientes aleatorizados a risperidona, aripiprazol y olanzapina presentaron una mayor incidencia de accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio, incluido el accidente cerebrovascular mortal. Lumateperona no está aprobado para el tratamiento de pacientes que padecen psicosis relacionada con la demencia.

#### **Síndrome neuroléptico maligno**

El Síndrome neuroléptico maligno (SNM), un complejo sintomático potencialmente mortal, se ha reportado en asociación a la administración de fármacos antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, delirio e inestabilidad autonómica. Otros signos pueden ser el aumento de la creatinina fosfoquinasa, mioglobinuria (por rhabdomiólisis) y la insuficiencia renal aguda. Si se sospecha de SNM, la administración de **Neuronovo 42** debe

interrumpirse de inmediato y proporcionar un tratamiento sintomático intensivo con su respectivo seguimiento.

### **Discinesia tardía**

La discinesia tardía, un síndrome de movimientos discinéticos involuntarios potencialmente irreversibles, puede desarrollarse en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos. El riesgo parece ser mayor entre las personas de edad avanzada, especialmente las mujeres, pero no es posible predecir quiénes son propensos a desarrollar el síndrome. Se desconoce si los fármacos antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

El riesgo de discinesia tardía y la probabilidad de que sea irreversible aumentan con la duración del tratamiento y la dosis acumulada. El síndrome se puede desarrollar tras un periodo de tratamiento relativamente breve, incluso con dosis bajas. También se puede producir tras la interrupción del tratamiento.

La discinesia tardía puede remitir, de manera parcial o total, si se interrumpe el tratamiento antipsicótico. Sin embargo, el propio tratamiento antipsicótico puede suprimir (o suprimir de manera parcial) los signos y síntomas del síndrome y posiblemente enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que la supresión sintomática tiene sobre la evolución a largo plazo de la discinesia tardía.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, **Neuronovo 42** se debe prescribir de la forma que tenga mayores probabilidades para reducir el riesgo de discinesia tardía. En general, el tratamiento antipsicótico crónico se debe reservar a los pacientes: 1) que padecen una enfermedad crónica que se sabe que responde a los fármacos antipsicóticos; y 2) para los que no se dispone de tratamientos alternativos eficaces, pero posiblemente menos perjudiciales, o no son adecuados. En los pacientes que requieran un tratamiento crónico, se debe utilizar la dosis más baja y la duración más corta del tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Reevaluar de forma periódica la necesidad de continuar el tratamiento.

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con Lumateperona se debe considerar la suspensión del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con Lumateperona a pesar de la presencia del síndrome.

### **Cambios metabólicos**

Los fármacos antipsicóticos han causado cambios metabólicos, como hiperglucemia, diabetes *mellitus*, dislipidemia y aumento de peso. Aunque se ha demostrado que todos los fármacos de la clase producen algunos cambios metabólicos, cada fármaco tiene su propio perfil de riesgo específico.

#### ***Hiperglucemia y diabetes mellitus***

Se ha informado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada a cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos. Se han notificado casos de hiperglucemia en pacientes tratados con Lumateperona. Evaluar la glucosa plasmática en ayunas antes o poco después del inicio de la medicación antipsicótica y monitorear de forma periódica durante el tratamiento a largo plazo.

#### ***Esquizofrenia***

En los datos agrupados de ensayos a corto plazo (de 4 a 6 semanas), controlados con placebo, de pacientes adultos con esquizofrenia, los cambios medios con respecto al valor inicial y la proporción de pacientes con cambios de niveles normales a niveles superiores a los normales de glucosa en ayunas en pacientes tratados con Lumateperona fueron similares a los de pacientes tratados con placebo.

En un ensayo abierto no controlado de Lumateperona durante un máximo de 1 año en pacientes con esquizofrenia estable, los porcentajes de pacientes con cambios en los valores de glucosa e insulina en ayunas de normales a elevados fueron del 8% y del 12%, respectivamente. El 4,7% de los pacientes con hemoglobina

glicosilada (HbA1c) normal (<6,5%) al inicio del estudio desarrollaron niveles elevados ( $\geq 6,5\%$ ) después del inicio del estudio.

#### *Depresión bipolar*

En los datos de ensayos a corto plazo (6 semanas), controlados con placebo, de monoterapia y tratamiento coadyuvante de la depresión bipolar, los cambios medios con respecto al valor inicial y la proporción de pacientes con cambios de niveles normales a niveles superiores a los normales de glucosa e insulina en ayunas en pacientes tratados con Lumateperona fueron similares a los de pacientes tratados con placebo.

#### **Dislipidemia**

Los antipsicóticos han causado alteraciones adversas en los lípidos. Antes o poco después de iniciar la medicación antipsicótica, se debe obtener un perfil lipídico en ayunas al inicio del tratamiento y monitorearlo de forma periódica durante el mismo.

#### *Esquizofrenia*

En los datos agrupados de ensayos a corto plazo (de 4 a 6 semanas), controlados con placebo, de pacientes adultos con esquizofrenia, los cambios medios respecto al valor inicial y la proporción de pacientes con cambios a niveles más altos de colesterol total y triglicéridos en ayunas fueron similares en los pacientes tratados con Lumateperona y con placebo.

En un ensayo abierto, no controlado de Lumateperona durante un máximo de 1 año en pacientes con esquizofrenia estable, los porcentajes de pacientes con un cambio de normal a alto fueron del 8%, el 5% y el 4% para el colesterol total, los triglicéridos y el colesterol LDL, respectivamente.

#### *Depresión bipolar*

En los datos de ensayos a corto plazo (6 semanas), controlados con placebo, de monoterapia y tratamiento coadyuvante de la depresión bipolar, los cambios medios respecto al valor inicial y la proporción de pacientes con cambios a niveles más altos de colesterol total y triglicéridos en ayunas fueron similares en los pacientes tratados con Lumateperona y con placebo.

En un ensayo abierto, no controlado de Lumateperona durante un máximo de 6 meses en pacientes con depresión bipolar, la proporción de pacientes con un cambio de normal a alto fueron del 10%, el 5% y el 2% para el colesterol total, los triglicéridos y el colesterol LDL, respectivamente.

#### **Aumento de peso**

Se ha observado un aumento de peso con el uso de antipsicóticos. Monitorear el peso al inicio del tratamiento y posteriormente con frecuencia.

#### *Esquizofrenia*

En los datos agrupados de ensayos controlados con placebo de pacientes adultos con esquizofrenia, los cambios medios desde el valor inicial y la proporción de pacientes con un aumento de peso  $\geq 7\%$  desde el inicio hasta el final del estudio fueron similares en los pacientes tratados con Lumateperona y con placebo.

En un ensayo abierto, no controlado de Lumateperona de hasta un año en pacientes con esquizofrenia estable, el cambio medio en el peso corporal fue de aproximadamente -2 kg (SD 5,6) al día 175 y de aproximadamente -3,2 kg (SD 7,4) al día 350.

#### *Depresión bipolar*

En los datos de ensayos a corto plazo (6 semanas), controlados con placebo en monoterapia y como complemento del tratamiento de la depresión bipolar, los cambios medios desde el valor inicial y la

proporción de pacientes con un aumento de peso  $\geq 7\%$  desde el inicio hasta el final del estudio fueron similares en pacientes tratados con Lumateperona y placebo.

En un ensayo abierto, no controlado de Lumateperona de hasta 6 meses en pacientes con depresión bipolar, el cambio medio en el peso corporal fue de -0,01 kg (SD 3,1) al día 175.

### **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis**

Se reportó leucopenia y neutropenia durante el tratamiento con agentes antipsicóticos como Lumateperona. Se reportó agranulocitosis (incluidos casos fatales) con otros agentes en la clase. Los posibles factores de riesgo de leucopenia y neutropenia incluyen recuento de glóbulos blancos o recuento absoluto de neutrófilos bajos previos al inicio del tratamiento y antecedentes de leucopenia o neutropenia inducida por fármacos. En pacientes con recuentos bajos de leucocitos o de neutrófilos preexistentes o con historial de leucopenia inducida por fármacos o neutropenia, se debe realizar un hemograma con frecuencia durante los primeros meses del tratamiento. En tales pacientes, considerar la interrupción de Lumateperona en el primer signo de una disminución clínicamente significativa de los glóbulos blancos en ausencia de otros factores causales.

Monitorear a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa en busca de fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratarlos rápidamente si aparecen dichos síntomas o signos. Interrumpa Lumateperona en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos  $<1000/\text{mm}^3$  y controle el recuento de leucocitos hasta la recuperación.

### **Hipotensión ortostática y síncope**

Los antipsicóticos atípicos causan hipotensión ortostática y síncope. En general, el riesgo es mayor durante la administración de la dosis inicial. Deben monitorearse las constantes vitales ortostáticas en los pacientes vulnerables a la hipotensión (por ejemplo, pacientes de edad avanzada, pacientes con deshidratación, hipovolemia y tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos), pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), pacientes con enfermedad cerebrovascular. No se evaluó Lumateperona en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular inestable. Estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos previos a la comercialización.

### **Esquizofrenia**

En los datos agrupados de ensayos de esquizofrenia controlados con placebo a corto plazo (4 a 6 semanas), las frecuencias de hipotensión ortostática de Lumateperona y placebo fueron de 0,7% y 0%, respectivamente. Las tasas de síncope por Lumateperona y placebo fueron de 0,2% y 0,2%.

### **Depresión bipolar**

En los datos de ensayos a corto plazo (6 semanas), controlados con placebo en monoterapia y terapia adyuvante para la depresión bipolar, las frecuencias de hipotensión ortostática para Lumateperona y placebo fueron de 0%. Las tasas de síncope de Lumateperona y placebo fueron de 0,3 y 0,5%, respectivamente en los ensayos de monoterapia, y no hubo informes de Lumateperona o placebo en el ensayo de tratamiento adyuvante.

### **Caídas**

Los antipsicóticos, incluyendo Lumateperona, pueden causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial media, que puede causar caídas y, en consecuencia, fracturas y otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, condiciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, se debe evaluar el riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y periódicamente durante el tratamiento a largo plazo.

### **Convulsiones**

Al igual que otros fármacos antipsicóticos, Lumateperona puede provocar convulsiones. El riesgo es mayor en pacientes con historial de convulsiones o con condiciones que reducen el umbral convulsivo. Las afecciones que disminuyen el umbral convulsivo pueden ser más prevalentes en los pacientes de edad avanzada.

### **Posibilidad de deterioro cognitivo y motor**

Lumateperona, al igual que otros antipsicóticos, puede causar somnolencia, y tiene el potencial para perjudicar el juicio, el pensamiento y las habilidades motoras. Se debe advertir a los pacientes que no manejen maquinaria peligrosa, incluidos los vehículos de motor, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con Lumateperona no les afecta negativamente.

### **Esquizofrenia**

En ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo (es decir, de 4 a 6 semanas) en pacientes con esquizofrenia, se notificó somnolencia y sedación en el 24% de los pacientes tratados con Lumateperona, en comparación con el 10% de los pacientes tratados con placebo.

### **Depresión bipolar**

En ensayos clínicos a corto plazo (6 semanas), controlados con placebo, en monoterapia y como tratamiento adyuvante para la depresión bipolar, se notificó somnolencia y sedación en el 13% de los pacientes tratados con Lumateperona, en comparación con el 3% de los tratados con placebo.

### **Desregulación de la temperatura corporal**

Los antipsicóticos atípicos pueden alterar la capacidad del cuerpo de reducir la temperatura corporal central. El ejercicio extenuante, la exposición al calor extremo, la deshidratación, y los medicamentos anticolinérgicos pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central. Se debe usar Lumateperona con precaución en pacientes que puedan experimentar estas condiciones.

### **Disfagia**

La dismotilidad esofágica y la aspiración se asocian con el uso de fármacos antipsicóticos. Los medicamentos antipsicóticos, incluido Lumateperona, deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de aspiración.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En la Tabla 2 se indican las interacciones clínicamente relevantes con Lumateperona.

**Tabla 2 : Interacciones farmacológicas clínicamente importantes con Lumateperona**

<b><i>Inductores del CYP3A4</i></b>	
Impacto clínico	El uso concomitante de Lumateperona con inductores del CYP3A4 disminuye la exposición a lumateperona
Intervención	Evite el uso concomitante de Lumateperona con inductores del CYP3A4.
<b><i>Inhibidores moderados o potentes del CYP3A4</i></b>	
Impacto clínico	El uso concomitante de Lumateperona con inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 aumenta la exposición a Lumateperona, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

Intervención	Reduzca la dosis de Lumateperona cuando se utilice de manera concomitante con inhibidores moderados o potentes del CYP3A4
--------------	---

## USO EN POBLACIONES ESPECIALES

### Embarazo

Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre corren el riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia tras el parto (consulte Consideraciones clínicas). Los datos disponibles a partir de informes de casos sobre el uso de Lumateperona en mujeres embarazadas no son suficientes para establecer cualquier riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Existen riesgos para la madre asociados con la esquizofrenia no tratada y con la exposición a antipsicóticos, incluido Lumateperona, durante el embarazo (consulte Consideraciones clínicas). En estudios de reproducción animal, no se observaron malformaciones con la administración oral de Lumateperona a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis a dosis de hasta 2,4 y 9,7 veces, respectivamente, de la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 42 mg/día sobre una base de mg/m<sup>2</sup>. Cuando se administró Lumateperona a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis hasta la lactancia, el número de muertes perinatales de las crías aumentó en 4,9 veces la MRHD, sin efectos adversos en las crías a 2,4 veces la MRHD.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos.

### *Consideraciones clínicas*

#### *Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad*

La esquizofrenia no tratada supone un riesgo para la madre, incluido un mayor riesgo de recaída, hospitalización y suicidio.

La esquizofrenia se asocia a un aumento de los resultados perinatales adversos, incluido el parto prematuro. Se desconoce si esto es consecuencia directa de la enfermedad o de otros factores comórbidos.

#### *Reacciones adversas fetales/neonatales*

Se han notificado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluidos agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación en neonatos que estuvieron expuestos a medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo. Estos síntomas han variado en gravedad. Monitoree a los neonatos para detectar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia y tratarlos de manera adecuada. Algunos neonatos se recuperaron en cuestión de horas o días sin tratamiento específico; otros requirieron hospitalización prolongada.

### Lactancia

La Lumateperona y sus metabolitos están presentes en la leche materna humana en pequeñas cantidades. En un estudio clínico de lactancia, se detectó Lumateperona en la leche materna en una dosis diaria estimada para el lactante de 0,0004 mg/kg, con una dosis relativa para el lactante del 0,06 % de la dosis ajustada al peso materno. De manera similar, se detectaron varios metabolitos circulantes importantes en la leche materna en pequeñas cantidades; sin embargo, no se encontraron metabolitos de anilina en la leche o el plasma materno en niveles cuantificables. No existen datos sobre los efectos de la Lumateperona en el lactante amamantado ni sobre la producción de leche.

Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de tomar Lumateperona y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado debido a Lumateperona o a la afección materna subyacente.

### **Mujeres y hombres en edad reproductiva**

Con base en los hallazgos de estudios en animales, la Lumateperona puede perjudicar la fertilidad masculina y femenina.

### **Uso pediátrico**

No se conoce la seguridad y eficacia de Lumateperona en pacientes pediátricos. Los antidepresivos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos (ver Advertencias y Precauciones).

### **Uso geriátrico**

Los estudios clínicos controlados de Lumateperona en el tratamiento de la esquizofrenia no incluyeron a pacientes de 65 años o más para determinar si responden o no de forma diferente a los pacientes más jóvenes. Los estudios clínicos controlados de Lumateperona en el tratamiento de la depresión bipolar incluyeron a pacientes de 65 años o más; el número de pacientes no fue suficiente para determinar si responden o no de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

Los fármacos antipsicóticos aumentan el riesgo de muerte en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia. Lumateperona no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

### **Insuficiencia hepática**

Por lo general, los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B según Child-Pugh) y grave (clase C según Child-Pugh) presentaron una mayor exposición a Lumateperona que los pacientes con función hepática normal; por lo tanto, se recomienda una reducción de la dosis de Lumateperona en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A según Child-Pugh).

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se analizan en detalle en Advertencias y Precauciones:

- Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia.
- Pensamientos y comportamientos suicidas.
- Reacciones cerebrovasculares adversas, incluido el ACV, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia.
- Síndrome neuroléptico maligno.
- Discinesia tardía.
- Cambios metabólicos.
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis.
- Hipotensión ortostática y síncope.
- Caídas.
- Convulsiones.
- Posibilidad de deterioro cognitivo y motor.
- Desregulación de la temperatura corporal.
- Disfagia.

### **Experiencia en ensayos clínicos**

Se ha evaluado la seguridad de Lumateperona en ensayos clínicos controlados con placebo en 2664 pacientes adultos con esquizofrenia y depresión bipolar expuestos a una o más dosis. Un

total de 402 pacientes expuestos a Lumateperona tuvieron al menos 6 meses de exposición y 108 pacientes tuvieron al menos 1 año de exposición a la dosis de 42 mg de Lumateperona

### ***Esquizofrenia***

Los siguientes hallazgos se basan en los estudios combinados a corto plazo (4 a 6 semanas), controlados con placebo, en pacientes adultos con esquizofrenia en los que se administró Lumateperona con una dosis diaria de 42 mg (n= 406).

No se observó ninguna reacción adversa única que provocara la discontinuación del tratamiento, que ocurrió con una tasa de > 2 % entre los pacientes tratados con Lumateperona. Las reacciones adversas más comunes (incidencia de al menos 5% de los pacientes expuestos a Lumateperona y mayor que el doble de la tasa de placebo) son somnolencia/sedación y boca seca.

En la Tabla 3, se muestran las reacciones adversas asociadas con Lumateperona (incidencia de al menos 2% en pacientes expuestos a Lumateperona y mayor que con placebo).

**Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en ≥ 2% de pacientes tratados con Lumateperona y ocurridas con mayor incidencia que en pacientes tratados con placebo en ensayos de esquizofrenia de 4 a 6 semanas**

	Lumateperona 42 mg	Placebo
<b>Somnolencia/Sedación</b>	<b>24%</b>	<b>10%</b>
<b>Náuseas</b>	<b>9%</b>	<b>5%</b>
<b>Boca Seca</b>	<b>6%</b>	<b>2%</b>
<b>Mareos*</b>	<b>5%</b>	<b>3%</b>
<b>Creatin fosfoquinasa elevada</b>	<b>4%</b>	<b>1%</b>
<b>Fatiga</b>	<b>3%</b>	<b>1%</b>
<b>Vómitos</b>	<b>3%</b>	<b>2%</b>
<b>Transaminasas hepáticas elevadas**</b>	<b>2%</b>	<b>1%</b>
<b>Disminución del apetito</b>	<b>2%</b>	<b>1%</b>

\* Mareos, vértigo postural.

\*\* Alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, enzimas hepáticas elevadas, pruebas de función hepática anormales.

### ***Depresión Bipolar - Monoterapia***

Los siguientes hallazgos se basan en los estudios de monoterapia para la depresión bipolar combinados a corto plazo (6 semanas), controlados con placebo, en pacientes adultos tratados con Lumateperona a una dosis diaria de 42 mg. No se observó ninguna reacción adversa única que provocara la discontinuación del tratamiento, que ocurrió con una tasa de > 2 % entre los pacientes tratados con Lumateperona. Las reacciones adversas más comunes (incidencia de al menos 5% de los pacientes expuestos a Lumateperona y mayor que el doble de la tasa de placebo) son somnolencia/sedación, mareos,

náuseas y boca seca.

En la Tabla 4, se muestran las reacciones adversas asociadas con Lumateperona (incidencia de al menos 2% en pacientes expuestos a Lumateperona y mayor que con placebo).

**Tabla 4 Reacciones adversas reportadas en  $\geq 2\%$  de pacientes tratados con Lumateperona y ocurridas con mayor incidencia que en pacientes tratados con placebo en ensayos de monoterapia para depresión bipolar de 6 semanas**

	Lumateperona 42 mg	Placebo
<b>Dolor de cabeza</b>	<b>14%</b>	<b>8%</b>
<b>Somnolencia/Sedación</b>	<b>13%</b>	<b>3%</b>
<b>Mareos *</b>	<b>8%</b>	<b>4%</b>
<b>Náuseas</b>	<b>8%</b>	<b>3%</b>
<b>Boca Seca</b>	<b>5%</b>	<b>1%</b>
<b>Diarrea</b>	<b>4%</b>	<b>2%</b>
<b>Vómitos</b>	<b>4%</b>	<b>0%</b>
<b>Dolor abdominal **</b>	<b>2%</b>	<b>1%</b>
<b>Infección de las vías respiratorias superiores</b>	<b>2%</b>	<b>1%</b>

\* Mareos, vértigo posicional.

\*\* Molestia abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior e inferior.

#### ***Depresión Bipolar - Tratamiento adyuvante con litio o valproato***

Los siguientes hallazgos se basan en un estudio de tratamiento complementario de depresión bipolar, controlado con placebo, de 6 semanas en pacientes adultos tratados con Lumateperona administrado a una dosis diaria de 42 mg.

No se observó ninguna reacción adversa única que provocara la discontinuación del tratamiento, que ocurrió con una tasa de  $> 2\%$  entre los pacientes tratados con Lumateperona. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia de al menos el 5% de los pacientes expuestos a Lumateperona y superior al doble de la tasa de placebo) son somnolencia/sedación, mareos, náuseas y boca seca.

Las reacciones adversas asociadas a Lumateperona (incidencia de al menos el 2% en pacientes expuestos a Lumateperona y superior a la del placebo) se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5: Reacciones adversas informadas en pacientes tratados con Lumateperona que se produjeron con mayor incidencia que en los tratados con placebo en un ensayo de tratamiento complementario de depresión bipolar de 6 semanas.**

	<b>Lumateperona 42 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Somnolencia/Sedación</b>	<b>13%</b>	<b>3%</b>
<b>Mareos*</b>	<b>11%</b>	<b>2%</b>
<b>Náuseas</b>	<b>9%</b>	<b>4%</b>
<b>Boca seca</b>	<b>5%</b>	<b>1%</b>
<b>Vómitos</b>	<b>4%</b>	<b>0%</b>
<b>Diarrea</b>	<b>3%</b>	<b>2%</b>
<b>Infección de las vías aéreas superiores</b>	<b>3%</b>	<b>1%</b>
<b>Visión borrosa</b>	<b>3%</b>	<b>1%</b>
<b>Aumento de la prolactina en sangre</b>	<b>2%</b>	<b>0%</b>

\*Mareos, vértigo postural.

#### **Reacciones adversas seleccionadas**

##### ***Distonía***

Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, pueden aparecer en individuos susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen; espasmo de los músculos del cuello, que a veces evoluciona a opresión de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Aunque estos síntomas pueden aparecer a dosis bajas, se presentan con mayor frecuencia y gravedad con fármacos antipsicóticos de primera generación de alta potencia y a dosis más elevadas. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en pacientes masculinos y en grupos etarios más jóvenes.

##### ***Síntomas extrapiramidales (SEP)***

En los estudios de esquizofrenia y depresión bipolar a corto plazo, controlados con placebo se recopilaron de manera objetiva datos de la escala de Simpson-Angus (SAS) para SEP (la puntuación total oscila entre 0 y 40), la escala de Barnes de valoración de la acatisia (BARS) para acatisia (la puntuación total oscila entre 0 y 14) y la escala de movimientos involuntarios anormales (AIMS) para discinesia (la puntuación total oscila entre 0 y 28).

##### ***Esquizofrenia***

En los ensayos de esquizofrenia controlados con placebo, de 4 a 6 semanas, la frecuencia de eventos notificados relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP), incluidos acatisia, trastorno extrapiramidal, espasmos musculares, inquietud, rigidez musculoesquelética, discinesia, distonía, fasciculaciones musculares, discinesia tardía, temblor, babeo y contracciones musculares involuntarias fue del 6,7% para Lumateperona y del 6,3% para placebo.

En los ensayos de esquizofrenia de 4 a 6 semanas, los cambios medios respecto al valor inicial para los pacientes tratados con Lumateperona y los tratados con placebo fueron de 0,1 y 0 para la SAS, -0,1 y 0 para la BARS, y 0,1 y 0 para la AIMS, respectivamente.

##### ***Depresión bipolar***

En los ensayos de depresión bipolar en monoterapia de 6 semanas, la frecuencia de reacciones notificadas relacionadas con SEP, incluidos espasmos musculares, discinesia, trastornos extrapiramidales, trastornos del movimiento, temblor, inquietud y acatisia, fue del 1,3% para Lumateperona y del 1,1% para placebo. En un ensayo de tratamiento complementario de depresión bipolar de 6 semanas, la frecuencia de reacciones notificadas relacionadas con SEP, incluidos temblor, espasmos musculares, acatisia, trastorno extrapiramidal, alteración de la marcha e inquietud fue del 4,0% para Lumateperona y del 2,3% para placebo.

En los ensayos de depresión bipolar en monoterapia de 6 semanas, los cambios medios respecto al valor inicial para los pacientes tratados con Lumateperona y los tratados con placebo fueron de 0 y 0 para la SAS, -0,1 y -0,1 para la BARS, y 0 y 0 para la AIMS, respectivamente. En el ensayo de tratamiento complementario de depresión bipolar de 6 semanas, los cambios medios respecto al valor inicial para los pacientes tratados con Lumateperona y los tratados con placebo fueron de 0 y 0 para la SAS, 0 y -0,1 para la BARS, y 0 y 0 para la AIMS, respectivamente.

#### **Experiencia poscomercialización**

Se ha identificado la siguiente reacción adversa durante el uso posterior a la aprobación de Lumateperona. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: sensación de ardor, incluida la sensación de ardor en la piel.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se conocen antídotos específicos para Lumateperona. En el manejo de la sobredosis, proporcionar cuidados de apoyo, incluyendo una estrecha supervisión y monitorización médica. Debe considerarse la posibilidad de implicación de múltiples fármacos

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

#### **PRESENTACIONES**

Envases con 30 Cápsulas Duras, color azul y celeste claro.

**Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, NEURONOVO 42 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454/[soibago@bago.com.ar](mailto:soibago@bago.com.ar).

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.