



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1333

BUENOS AIRES, 01 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020034-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto AVERTEX / FINASTERIDE, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg, autorizado por el Certificado N° 43.311.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 47 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

0

5



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1333

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 29 a 46, desglosando de fojas 29 a 34, para la Especialidad Medicinal denominada AVERTEX / FINASTERIDE, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS BETA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.311 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-020034-12-8

DISPOSICIÓN N° 1333

nc

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



1333



PROYECTO DE PROSPECTO

**AVERTEX
FINASTERIDE**
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Finasteride.....5,0 mg

Avicel PH 102 , estearato de magnesio,
lactosa, aerosil 200 , methocel E 15,
povidona K30, polisorbato 80, dióxido
de titanio, talco, óxido amarillo de
hierro y polietilenglicol 600..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la 5 α -reductasa, impide la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, reduciendo el tamaño de la próstata y aliviando los síntomas que acompañan a la hipertrofia prostática benigna.

INDICACIONES


El finasteride está indicado en el tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna en pacientes con agrandamiento prostático para mejorar la sintomatología, reducir el riesgo de retención urinaria y reducir la necesidad de cirugía incluyendo resección transuretral y prostatectomía.

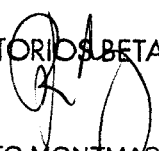
CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

El finasteride, un compuesto 4-azasteroide sintético, es un inhibidor específico de la 5 α -reductasa esteroide, una enzima intracelular que convierte la testosterona en el potente andrógeno 5 α -dihidrotestosterona (DHT).

Acción farmacológica

Tanto el desarrollo como el agrandamiento de la próstata dependen de la DHT. La 5 α -reductasa de tipo II metaboliza testosterona a DHT en la glándula prostática, hígado y piel. La DHT induce efectos androgénicos a través de la unión con el receptor de andrógenos en el núcleo de las células de estos órganos. El finasteride es un inhibidor competitivo específico de la 5 α -reductasa con la cual forma lentamente un complejo estable. El recambio de este complejo es sumamente lento (t $\frac{1}{2}$ ~ 30 días) lo cual ha sido demos-trado tanto **in vivo** como **in vitro**. El finasteride no tiene afinidad por el receptor de andrógenos. En el hombre, metabolitos esteroideos 5 α -reducidos en sangre y orina disminuyen luego de la administración de finasteride. Una dosis oral única de 5 mg de finasteride produce una rápida reducción de la concentración sérica de DHT, con un efecto máximo observado a las 8 horas luego de la administración de la primera dosis. La supresión de la DHT se mantiene a lo largo del intervalo de dosis de 24 horas, con el tratamiento continuado. Se ha demostrado que la administración de 5 mg diarios de finasteride durante 4 años reduce las concentraciones séricas de DHT en aproximadamente un 70%. Los niveles circulantes de testosterona (medios) se elevan en aproximadamente un 10-20%, pero permanecen dentro del rango fisiológico.


LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35


LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

1333



Los adultos de sexo masculino con una deficiencia hereditaria de la 5α -reductasa de tipo II también tienen niveles disminuidos de DHT. Excepto por los defectos urogenitales congénitos asociados, no se han observado otras alteraciones clínicas en pacientes portadores de esta deficiencia. Estos individuos tienen una glándula prostática de pequeño tamaño durante toda la vida y no desarrollan hiperplasia prostática benigna (HPB).

Farmacocinética

Absorción: la biodisponibilidad media de finasteride (en comprimidos de 5 mg) es de 63% (rango 34-108%), basada en la relación del área bajo la curva (ABC) relativa a la dosis endovenosa (EV) de referencia.

Las concentraciones plasmáticas máximas medias de finasteride son de 37 ng/ml (rango 27-49 ng/ml) y se alcanzan a las 1-2 horas postdosis. La biodisponibilidad del finasteride no es afectada por la comida.

Distribución: el volumen medio de distribución en el estado estacionario es de 76 litros (rango 44-96 litros). Aproximadamente el 90% del finasteride circulante se encuentra unido a proteínas. Luego de dosis múltiples existe una fase de acumulación lenta. Después de una dosis diaria de 5 mg durante 17 días, las concentraciones plasmáticas de finasteride fueron 47 y 54% más altas que luego de la primera dosis, en hombres de 45-60 años y de 70 años o más, respectivamente. Las concentraciones medias luego de 17 días de tratamiento en los dos grupos etarios fueron de 6,2 ng/ml (rango 2,4-9,8 ng/ml) y 8,1 ng/ml (rango 1,8-19,7 ng/ml), respectivamente. Según otros datos, la concentración plasmática media luego de más de un año de tratamiento en pacientes con HPB (edad media 65 años) tratados con 5 mg/día fue 9,4 ng/ml (rango 7,1-13,3 ng/ml; n=22). El finasteride cruza la barrera hematoencefálica, pero no se distribuye preferencialmente en el líquido cefalorraquídeo. Las concentraciones en semen suelen variar entre no detectables (menor a 0,1 ng/ml) y 10,54 ng/ml. Se estima que la cantidad de finasteride en el semen es de 50 a 100 veces menor que la dosis de finasteride (5 μ g) que no tiene efectos en los niveles circulantes de DHT en hombres (ver también PRECAUCIONES, Embarazo).

Metabolismo: el finasteride es extensamente metabolizado en el hígado, primariamente a través de la subfamilia citocromo P450 3A4. Se han identificado dos metabolitos, la cadena lateral t-butil monohidroxilada y metabolitos ácidos monocarboxílicos, que poseen no más de un 20% de la actividad inhibitoria de 5α -reductasa del finasteride.

Excreción: el aclaramiento plasmático medio de finasteride fue de 165 ml/min (rango 70-279 ml/min) en sujetos sanos jóvenes. La vida media de eliminación en plasma es de 6 horas (rango 3-16 ho-ras). El finasteride se excreta por orina en forma de metabolitos. Un 57% (rango 51-64%) se excretó con las heces.

La vida media terminal en sujetos de 70 años es de aproximadamente 8 horas (rango 6-15 horas; n=12), comparado con 6 horas (rango 4-12 horas; n=12) en sujetos de 45-60 años de edad. Como resultado el área media bajo la curva, luego de 17 días de tratamiento fue un 15% mayor en sujetos de 70 años de edad que en los de 45-60 (p=0,02).

Poblaciones especiales

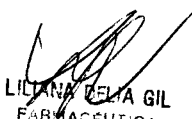
Pediátrica: no se ha investigado la farmacocinética de finasteride en pacientes menores de 18 años.

Sexo: no se dispone de datos de la farmacocinética de finasteride en mujeres.


Geriátrica: no se necesita ajustar las dosis en ancianos. Aunque la tasa de eliminación del finasteride está ligeramente disminuida en estos pacientes, los hallazgos no tienen importancia clínica.

Insuficiencia renal: no se requiere reajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA BELTA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

pacientes con insuficiencia renal crónica con aclaramientos de creatinina de 9,0 a 55 ml/min, el ABC, la concentración plasmática máxima, la vida media y la unión a proteínas luego de una dosis única fueron similares a los valores obtenidos en voluntarios sanos. La excreción urinaria de metabolitos está disminuida en pacientes con deterioro renal; esta disminución está asociada con un incremento de la excreción en materia fecal. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos fueron significativamente más altas en pacientes con deterioro de la función renal, sin embargo el finasteride fue bien tolerado en pacientes con HPB, con función renal normal que recibieron hasta 80 mg/día durante 12 semanas, donde la exposición a estos metabolitos fue presumiblemente mucho más grande.

Insuficiencia hepática: no se ha estudiado la farmacocinética de finasteride en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener cautela al administrar finasteride en pacientes con alteraciones de la función hepática, ya que la droga se metaboliza extensamente en hígado.

POSOLOGIA /DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

La dosis recomendada es de 1 comprimido, una vez por día. Puede ser administrado con o sin las comidas. No se necesita ajuste de dosis para los ancianos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Embarazo. El finasteride está contraindicado en mujeres embarazadas o que pueden potencialmente embarazarse. Debido a la capacidad de los inhibidores de la 5α -reductasa de tipo II de inhibir la conversión de testosterona a DHT, el finasteride es capaz de inducir anomalías en los genitales externos de un feto de sexo masculino de una mujer embarazada que ha recibido la droga. Si se utiliza finasteride durante el embarazo o si ocurre el embarazo mientras se está bajo tratamiento con la droga, se debe avisar a la embarazada de los riesgos potenciales para los fetos de sexo masculino.

ADVERTENCIAS

El finasteride no está indicado para uso en pediatría.

Las mujeres no deben manipular comprimidos rotos a aplastados de finasteride cuando están embarazadas o pueden quedar embarazadas, debido a la posible absorción de finasteride y los subsecuentes riesgos potenciales para el feto de sexo masculino.

Se han detectado pequeñas cantidades de droga en el semen de pacientes en tratamiento, desconociéndose el riesgo que existe de producirse la gesta de un feto masculino. Por estas razones cuando un paciente está recibiendo finasteride, se deben extremar los cuidados para evitar el embarazo o la exposición de su pareja al semen, si ésta se encuentra en edad fértil.

En pacientes con alteraciones hepáticas debe ser utilizado con precaución ya que su metabolismo es fundamentalmente hepático.

PRECAUCIONES

Generales

Antes de comenzar la terapia con finasteride se deben efectuar los estudios apropiados para identificar otras condiciones como infecciones, cáncer de próstata, estricturas, vejiga hipotónica u otras enfermedades neurogénicas que puedan imitar la HPB. Los pacientes con volumen urinario residual grande y/o flujo urinario severamente disminuido deben ser monitoreados cuidadosamente ante la

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

posibilidad de que estén cursando una uropatía obstructiva. Estos pacientes pueden no ser candidatos para la terapia con finasteride.

Se debe tener precaución al administrar finasteride a pacientes con deterioro de la función hepática, dado que la droga es extensamente metabolizada en hígado.

El médico debe informar al paciente que el volumen de eyaculación puede disminuir en algunos pacientes durante el tratamiento con finasteride. Este descenso parece no interferir con la normal función sexual. Sin embargo, pueden ocurrir también impotencia y disminución de la libido.

Efectos en el AEP y la detección del cáncer de próstata: no se han demostrado efectos clínicos beneficiosos de la terapia con finasteride en pacientes con cáncer de próstata. El finasteride no parece alterar el porcentaje de detección de cáncer de próstata en pacientes con HPB y niveles séricos elevados del AEP. En estos estudios la incidencia de cáncer de próstata no fue significativamente diferente en los pacientes tratados con finasteride, comparados con placebo. El finasteride induce una disminución del AEP sérico en aproximadamente un 50% en pacientes con HPB, aún en la presencia de cáncer de próstata. Esta disminución es predecible dentro del rango completo de valores de AEP, aunque puede variar en pacientes individuales. En pacientes tratados con finasteride durante seis meses o más los valores de AEP deben ser duplicados para comparar con los rangos normales en hombres no tratados. Este ajuste preserva la sensibilidad y especificidad del ensayo de AEP y mantiene su capacidad de detectar cáncer de próstata.

Cualquier aumento sostenido de AEP sérico durante la terapia con finasteride, debe ser cuidadosamente estudiado, incluyendo la posibilidad del no cumplimiento de la terapia.

Interacciones con drogas y exámenes de laboratorio

En pacientes con HPB, el finasteride no tiene efectos sobre los niveles circulantes de cortisol, estradiol, prolactina, hormona estimulante de la tiroides (TSH) o tiroxina. No se han observado efectos clínicamente significativos en el perfil de lípidos plasmáticos (colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos o densidad mineral ósea). Se han observado incrementos de hasta un 10% en la hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) en pacientes tratados con finasteride, pero los niveles se mantuvieron dentro de los rangos normales.

Interacciones medicamentosas


No se han identificado interacciones de relevancia clínica. El finasteride no parece afectar el sistema de metabolismo de drogas ligado al citocromo P450. Los compuestos que han sido evaluados en el hombre incluyen antipirina, digoxinas, propranolol, teofilina y warfarina y no se encontraron interacciones significativas.

Otras terapias concomitantes: aunque no se han efectuado estudios específicos de interacción, el finasteride se ha utilizado en ensayos clínicos con acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, alfa bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), analgésicos, anticonvulsivantes, bloqueantes beta-adrenérgicos, diuréticos, bloqueantes de los canales del calcio, nitratos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, AINEs, benzodiazepinas, antagonistas H₂ y quinolonas, sin evidencias de interacciones clínicas relevantes.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se observaron evidencias de tumorigénesis en ensayos en ratas macho y hembra Sprague-Dawley. Estudios de carcinogenicidad en ratones CD-1 mostraron un incremento significativo (p menor a 0,05) de la incidencia de adenomas testiculares de células de Leydig, con dosis de 250 mg/kg/día (228 veces la exposición humana). En ratones con dosis de 25 mg/kg/día (23 veces la exposición humana)

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Afat. N° 9999 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19 145

y en ratas con dosis de 40 mg/kg/ día (39 veces la exposición humana), se observó un incremento de la incidencia de hiperplasias de células de Leydig.

Se ha observado una correlación entre las alteraciones proliferativas de las células de Leydig y un incremento de los valores séricos de LH (2-3 veces sobre los valores control) en ambas especies de roedores tratadas con altas dosis de finasteride. No se observaron alteraciones relacionadas con la droga, en las células de Leydig en ratas o perros tratados con finasteride durante un año con dosis de 20 mg/kg/día y 45 mg/kg/día (30 y 350 veces, respectivamente, la exposición humana) o en ratones tratados durante 19 meses con dosis de 2,5 mg/kg/día (2,3 veces la exposición humana estimada).

Los inhibidores de la 5 α -reductasa pueden aumentar el riesgo de desarrollo de cáncer de próstata de alto grado.

No se observaron evidencias de mutagenicidad en distintos ensayos *in vivo* ni en ensayos de mutagénesis bacteriana *in vitro*.

No se observaron alteraciones de la fertilidad, número de espermatozoides o volumen de eyaculado en conejos sexualmente maduros tratados con finasteride (80 mg/kg/día; 543 veces la exposición humana) durante 12 semanas. Sin embargo, cuando se extendió el tratamiento a 24-30 semanas, se observó una disminución aparente de la fertilidad, fecundidad y una disminución asociada del peso de las vesículas seminales y próstata. Todos los efectos fueron reversibles dentro de las 6 semanas de la suspensión del tratamiento. No se observaron efectos relacionados con la droga en los testículos o en la capacidad de apareo en ratas o conejos. La disminución de la fertilidad en las ratas tratadas con finasteride obedece a sus efectos en los órganos sexuales accesorios (próstata y vesículas seminales) que resulta en una falla de la formación del tapón seminal. El tapón seminal es esencial para la fertilidad normal en ratas y no es relevante para el humano.

Embarazo: Embarazo Categoría X.

El finasteride no está indicado en mujeres.

Amamantamiento

El finasteride no está indicado para su uso en mujeres. Se ignora si es excretado por la leche humana.

Uso pediátrico

El finasteride no está indicado para su uso pediátrico. No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

REACCIONES ADVERSAS

El finasteride es en general bien tolerado. Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia fueron efectos relacionados con la función sexual: impotencia, disminución de la libido y disminución del volumen de eyaculación.

Otros efectos adversos reportados fueron: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo tumefacción de labios y rash cutáneo, ginecomastia y turgencia mamaria.

En estudios postcomercialización se ha reportado un aumento de la incidencia de cáncer de próstata de alto grado en hombres tratados con inhibidores de la 5 α -reductasa.

SOBREDOSIFICACION

Se han tolerado dosis únicas de hasta 400 mg y múltiples de hasta 80 mg/día durante tres meses sin efectos adversos. No existe un tratamiento específico para la sobredosis.

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

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

Mat. N° 9963 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145

1333



Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas

Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Cátedra de Toxicología de la Facultad de Medicina U.B.A.

Tel.: (011) 4962-3822/4263.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata

Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

Envases con 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Mantener en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30° C. Protéjase de la luz.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 - (1232) - Buenos Aires.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Directora Técnica: Liliana D. Gil - Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 43.311

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

Fecha de última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

Mat. N° 9989 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.145