



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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

ARGENTINIAN # 3223

BUENOS AIRES, 05 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-00S0S7-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto SUPREFACT DEPOT / BUSERELINA 6,3mg forma farmacéutica y concentración: Implante, 6,3mg autorizado por el Certificado N° 42.362.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°:S904/96 y 2349/97.

Que a fojas 55 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.



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

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

DISPOSICIÓN N° 3223

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 33 a 38, 40 a 45, y 47 a 52 para la Especialidad Medicinal denominada SUPREFACT DEPOT / BUSERELINA 6,3mg forma farmacéutica y concentración: Implante, 6,3mg propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A anulando los anteriores.

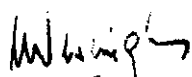
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.362 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-005057-11-4

DISPOSICION N°

3223


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

99


47
3 2 2 3

PROYECTO DE PROSPECTO

**SUPREFACT® DEPOT
BUSERELINA 6,3 mg**

Implante para inyección subcutánea en aplicador descartable

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN

Cada implante conformado por 2 filamentos idénticos contiene, en total:

Buserelina: 6,3 mg (equivalente a Acetato de buserelina: 6,6 mg).

Excipiente: poli (D-L-lactato-co-glicolato) 75:25, 26,4 mg.

ACCION TERAPÉUTICA

Análogo de la hormona liberadora de gonadotrofinas.

Código ATC: L02AE01

INDICACIONES

Tratamiento del carcinoma prostático hormonodependiente avanzado (antes de orquiectomía bilateral, ya que luego de ella no es esperable una mayor reducción del nivel de testosterona por efecto de buserelina).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

FARMACODINAMIA

La buserelina es un análogo - con actividad biológica incrementada - de la hormona natural liberadora de gonadotrofina (Gonadorrelina; GnRH). Después de la administración repetida de buserelina, la secreción de gonadotrofinas y esteroides gonadales se inhibe significativamente. Este efecto farmacológico es atribuible a la inhibición de los receptores pituitarios de LH-RH.

En los hombres, eliminar la liberación de gonadotrofina da como resultado una reducción duradera de la síntesis y secreción de testosterona.

El efecto supresor de la buserelina sobre la secreción de esteroides gonadales depende de la dosis diaria, de la frecuencia de la aplicación y de la duración del tratamiento.

Aún cuando el nivel sérico de buserelina está por debajo de los límites de detección, la liberación de gonadotrofina está preservada debido a la unión durable de la droga a los receptores del lóbulo anterior de la glándula pituitaria (aprox. 3 horas).

Mientras que la liberación de gonadotrofina está inhibida durante tratamientos prolongados con buserelina, la secreción de las otras hormonas pituitarias (hormona del crecimiento, prolactina, ACTH, TSH) no está influenciada directamente. Sin embargo, la deficiencia de estrógenos puede conducir a menor secreción de hormona del crecimiento y prolactina. La secreción de esteroides adrenales no sufre cambios.

En comparación con la orquidectomía, el tratamiento con buserelina tiene la ventaja de su reversibilidad y de que reduce el estrés psicológico del paciente. La buserelina es tan efectiva como la orquidectomía en el tratamiento del carcinoma prostático (en lo que se refiere a la inhibición completa de la síntesis testicular de testosterona).

FARMACOCINÉTICA

La buserelina es soluble en agua; cuando se administra por inyección subcutánea se absorbe adecuadamente.

Después de la inyección de 200 µg de buserelina, su biodisponibilidad es del 70%; por el contrario, la administración de buserelina por vía oral no es efectiva.

La buserelina se acumula preferentemente en el hígado y los riñones así como también en el lóbulo pituitario anterior, su órgano biológico objetivo.

La vida media de eliminación es de aproximadamente 50 a 80 minutos después de administración intravenosa, de 80 minutos después de administración subcutánea y de aproximadamente 1 a 2 horas después de administración intranasal.

La buserelina circula en suero predominantemente en su forma activa intacta. La unión a proteínas es de aproximadamente el 15%. La buserelina y sus metabolitos inactivos son excretados por las vías renal y biliar. La concentración sérica y la excreción de buserelina en orina tienen el mismo perfil de tiempo. En humanos, aproximadamente el 50% de la buserelina excretada está intacta.

La buserelina se metaboliza – y así se inactiva - en el hígado y los riñones por medio de peptidasas (piroglutamilpeptidasa y endopeptidasas del tipo quimotripsina) así como también en el tracto gastrointestinal. En la glándula pituitaria, la buserelina unida a receptores es inactivada por enzimas ubicadas en la membrana.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Suprefact® Depot fue diseñado para el tratamiento prolongado de carcinoma de próstata.

El contenido de un aplicador (dos filamentos de implante, equivalentes a un total de 6,3 mg de buserelina) se inyecta subcutáneamente en la pared abdominal cada dos meses. El intervalo de dos meses entre aplicaciones puede, sin embargo, acortarse o extenderse unos pocos días.

Se puede administrar un anestésico local antes de aplicar la inyección.

La respuesta al tratamiento puede controlarse determinando los niveles séricos de testosterona, fosfatasa-ácida y antígeno prostático específico (APE). El nivel de testosterona aumenta al principio del tratamiento y luego disminuye a lo largo de 2 semanas. Pasadas 2 a 4 semanas, los niveles de testosterona alcanzan el rango de castración; estos niveles persisten durante todo el tratamiento.

Instrucciones de uso del aplicador

Nota: para evitar que los filamentos del implante se caigan de la aguja de inyección, mantener el aplicador en posición vertical hasta inmediatamente antes de efectuar el pinchazo (con la aguja apuntando hacia arriba).

1. Después de abrir el estuche y retirar el aplicador de su envoltorio, controlar que ambos implantes estén ubicados en la ventanilla del mango. Si es necesario, golpear ligeramente con el dedo el capuchón protector de la jeringa hasta ubicarlos nuevamente en la ventanilla.
2. Desinfectar el lugar de inyección en la zona de la pared lateral del abdomen. Luego, después de retirar la funda protectora del émbolo, quitar el capuchón de la aguja de inyección.
3. Levantar un pliegue de piel e introducir la aguja en el tejido subcutáneo unos 3 cm, manteniendo el aplicador inmediatamente antes de la inyección en posición horizontal o

3223

con la punta de la aguja ligeramente orientada hacia arriba. Antes de inyectar los implantes, desplazar el aplicador alrededor de 1 a 2 cm.

4. Inyectar los implantes en el tejido subcutáneo empujando el émbolo hasta el fondo. Presionar sobre el lugar de inyección mientras se retira la aguja para mantener los implantes en el tejido.
5. Para asegurarse de que se hayan inyectado ambos implantes, controlar el extremo del émbolo para verificar que esté visible en la punta de la aguja.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a acetato de buserelina o al excipiente del producto.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Está altamente recomendado iniciar como terapia adyuvante – aproximadamente unos 5 días antes de comenzar el tratamiento con buserelina - la administración de un antiandrógeno.

Esta terapia adyuvante debe continuar en paralelo con el tratamiento con buserelina durante 3 a 4 semanas. Pasado este tiempo, los niveles de testosterona habitualmente ya han caído al rango deseado como respuesta a buserelina.

En pacientes con metástasis conocidas (por ej., de la columna vertebral), esta terapia adyuvante con un antiandrógeno es indispensable para prevenir complicaciones iniciales. Estas complicaciones pueden llegar hasta e incluir, por ejemplo, parálisis y compresión espinal, que aparecen debido a una activación transitoria del tumor y sus metástasis (véase: "Reacciones Adversas").

Estudios epidemiológicos publicados sugieren una relación entre el tratamiento con agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular (como infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular) y diabetes mellitus. Estos riesgos deben ser evaluados antes del inicio y durante el tratamiento, y los pacientes deben ser monitoreados y tratados en consecuencia.

Debido a la supresión de la testosterona, el tratamiento con GnRH puede aumentar el riesgo de anemia. Por este motivo, los pacientes deben ser evaluados y manejados adecuadamente.

La presión sanguínea debe controlarse regularmente en pacientes hipertensos (riesgo de alteración de los niveles de presión).

El nivel de glucosa debe controlarse regularmente en pacientes diabéticos (riesgo de deterioro del control metabólico).

Los pacientes con antecedentes de depresión deben controlarse cuidadosamente, y ser tratados si fuera necesario (riesgo de recurrencia o empeoramiento de la depresión).

Particularmente en pacientes con factores de riesgo conocidos para osteoporosis, se recomienda un monitoreo periódico de la densidad mineral ósea (DMO) y el uso de medidas preventivas durante la terapia para prevenir osteopenia/osteoporosis (el riesgo de disminución de la densidad ósea puede conducir a osteoporosis y a un aumento del riesgo de fracturas óseas).

Ciertos efectos adversos (por ejemplo, mareos) pueden deteriorar la capacidad de concentración y reacción. Esto constituye un riesgo en aquellas situaciones en que esta capacidad es de especial importancia (por ejemplo, conducir un vehículo u operar maquinaria).

Interacciones. Durante el tratamiento con buserelina, puede atenuarse el efecto de los medicamentos antidiabéticos (véase: "Reacciones Adversas").

Carcinogénesis/Mutagenicidad. La buserelina no mostró potencial mutagénico ni carcinogénico en ninguno de los estudios realizados.

Tolerancia local. La tolerancia local a los implantes de buserelina es buena, y las reacciones de los tejidos en el sitio de inyección son menores.

REACCIONES ADVERSAS

Al comenzar el tratamiento, suele producirse aumento transitorio de los niveles séricos de testosterona, que puede ocasionar activación temporaria del tumor con efectos secundarios tales como:

- aparición o exacerbación de dolor de huesos en pacientes con metástasis óseas.
- signos de déficit neurológico debido a la compresión que produce el tumor con, por ejemplo, debilidad muscular en las piernas.
- dificultad en la micción, hidronefrosis o linfostasis.
- trombosis con embolismo pulmonar.

Estas reacciones pueden evitarse en gran medida si se administra concomitantemente un antiandrogéno en la fase inicial del tratamiento con buserelina (véase: "Precauciones y Advertencias").

No obstante, aún con terapia antiandrogénica concomitante, en algunos pacientes puede producirse un aumento leve pero pasajero del dolor tumoral así como también deterioro del estado general.

Además, sofocos, pérdida de la potencia o la libido (en algunos pacientes; como resultado de la privación hormonal), y atrofia testicular, ginecomastia por lo general indolora (ocasionalmente), así como también pueden presentarse leves edemas de los tobillos y parte inferior de las piernas.

Muy raramente fueron reportados adenomas pituitarios durante el tratamiento con agonistas LH-RH, inclusive con buserelina.

El tratamiento con buserelina puede ocasionar:

- aumento o disminución del cabello o vello corporal.
- trastornos de los niveles de presión arterial en pacientes hipertensos.
- reacciones de hipersensibilidad que pueden manifestarse, por ejemplo, como enrojecimiento de la piel, prurito, erupciones cutáneas (incluida urticaria) y asma alérgica con disnea, y que - en casos aislados - también pueden causar shock anafiláctico/anafilactoide. Si aparecieran reacciones anafilácticas/anafilactoides puede resultar necesario retirar quirúrgicamente el implante (como es usual con los implantes).
- reducción de la tolerancia a la glucosa (posible deterioro del control metabólico en pacientes diabéticos).
- cambios en los lípidos sanguíneos; aumento de los niveles séricos de las enzimas hepáticas (por ejemplo, transaminasas), aumento de la bilirrubina, trombocitopenia y leucopenia.

- Cefaleas (en mujeres, en raros casos, tipo migraña), palpitaciones, nerviosismo, trastornos del sueño, cansancio, somnolencia, alteraciones de la memoria y concentración, inestabilidad emocional, sensación de ansiedad (en algunos casos puede aparecer depresión o empeorar una depresión ya existente).
- mareos, tinnitus, trastornos auditivos, deterioro de la visión (por ejemplo, visión borrosa), sensación de presión retroocular.
- náuseas, vómitos, aumento de la sed, diarrea, constipación, cambios del apetito, aumento o pérdida de peso.
- molestias o dolor en el sistema musculoesquelético (inclusive dolor en los hombros / rigidez en mujeres); el uso de agonistas LH-RH puede asociarse con disminución de la densidad ósea, lo que podría ocasionar osteoporosis y mayor riesgo de fracturas. El riesgo de fracturas esqueléticas aumenta con la duración del tratamiento.
- irritación local y dolor en el sitio de inyección (en aproximadamente 3 % de los pacientes).

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis puede producir signos y síntomas tales como astenia, dolor de cabeza, nerviosismo, sofocos, mareos, náuseas, dolor abdominal, edema en las extremidades inferiores y mastodinia.

El tratamiento de la sobredosificación debe orientarse a los síntomas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA (LÉANSE AL FINAL DEL PROSPECTO).

PRESENTACIÓN

Envases con una jeringa estéril descartable que contiene un implante conformado por 2 filamentos idénticos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Mantener el aplicador cerrado herméticamente a temperatura ambiente inferior a 25°C.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, D-65926 – Frankfurt am Main - Alemania.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. Tomkinson 2054 (B1642EMU), San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.362

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:


52

3 2 2 3

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V7_Suprefact-Depot_sav006/Mar11 - Aprobado por Disp. N°


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Fernando H. Acosta
Farmacéutico
Co-Director Técnico