



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

DISPOSICIÓN Nº

7 5 6 1

BUENOS AIRES, 09 DIC 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018293-13-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. representante en Argentina de MERCK & CO INC. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto PROSCAR / FINASTERIDE, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg, autorizado por el Certificado Nº 41.649.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que a fojas 171 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.



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

DISPOSICIÓN Nº **7561**

Por ello:

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

DISPONE:

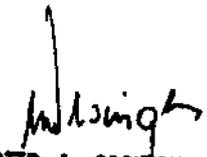
ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 47 a 100, e información para el paciente de fojas 102 a 116, desglosando de fojas 47 a 64 y 102 a 106, para la Especialidad Medicinal denominada PROSCAR / FINASTERIDE, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. representante en Argentina de MERCK & CO INC., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 41.649 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 e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-018293-13-3

DISPOSICIÓN Nº **7561**


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



7567

PROYECTO DE PROSPECTO

PROSCAR®

FINASTERIDE, MSD

5 mg

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Finasteride	5,0 mg
Lactosa	106,4 mg
Almidón Pregelatinizado	15 mg
Almidón Glicolato Sódico	7,5 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0,03 mg
Docusato Sódico	0,38 mg
Celulosa Microcristalina	15 mg
Estearato de Magnesio	0,75 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	1,15 mg
Hidroxipropilcelulosa con 0,3% de sílica.....	1,15 mg
Dióxido de Titanio.....	1,04 mg
Talco.....	0,42 mg
Azul F D y C N° 2 Laca Aluminica.....	0,08 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

PROSCAR® (finasteride, MSD), un compuesto sintético 4-azasteroide, es un inhibidor específico de la 5 α -reductasa Tipo II, enzima intracelular que metaboliza a la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), que es un andrógeno más potente. En la hiperplasia prostática benigna (HPB), el agrandamiento de la glándula prostática es dependiente de la conversión dentro de la próstata de testosterona en DHT. **PROSCAR** es altamente efectivo en la reducción de la DHT circulante e intraprostática. El finasteride no tiene afinidad por el receptor androgénico. Según código ATC se clasifica como: G04CB – Medicamento usado en la hipertrofia prostática benigna, inhibidor de las testosteronas 5 - α reductasa.

CARACTERÍSTICAS Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

En el Estudio de Eficacia y Seguridad a largo plazo (PLESS) con **PROSCAR**, el efecto del tratamiento sobre los eventos urológicos vinculados a la HPB (intervención quirúrgica [ej. resección transuretral de la próstata y prostatectomía] o retención urinaria aguda con seguimiento de cateterización) fue relevado en 3.016 pacientes con síntomas de HPB de moderados a severos en el transcurso de un período de 4 años. En este estudio

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Neroni
 Codificador

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastian Pardo Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, el tratamiento con **PROSCAR** redujo el riesgo de eventos urológicos globales en un 51 % y se asoció también con una marcada y sostenida regresión del volumen prostático, un incremento sostenido del flujo urinario máximo y mejoría en los síntomas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

La hiperplasia prostática benigna (HPB) ocurre en la mayoría de los hombres por encima de los 50 años de edad y su prevalencia aumenta con la edad. Estudios epidemiológicos sugieren que el agrandamiento de la glándula prostática está asociada con un aumento 3 veces mayor en el riesgo de padecer retención urinaria aguda y cirugía prostática. Los hombres con próstatas aumentadas de tamaño tienen 3 veces más probabilidades de tener síntomas urinarios moderados a severos o disminución en el flujo urinario en comparación con los hombres con próstatas de tamaño menor.

El desarrollo y agrandamiento de la glándula prostática y subsiguiente HPB, es dependiente del potente andrógeno dihidrotestosterona (DHT). La testosterona, secretada por los testículos y glándulas suprarrenales, es rápidamente convertida a DHT por la la 5 α -reductasa Tipo II, predominantemente en la glándula prostática, hígado y piel, en donde luego se une preferentemente a los núcleos celulares en esos tejidos.

El finasteride es un inhibidor competitivo de la la 5 α -reductasa Tipo II humana, con quien forma lentamente un complejo enzimático estable. La reversión de este complejo es extremadamente lenta ($T_{1/2} \sim 30$ días). Se demostró que el finasteride *in vitro* e *in vivo* es un inhibidor específico de la 5 α -reductasa Tipo II, y que no tiene afinidad por el receptor androgénico.

Una dosis única de 5 mg de finasteride produce una rápida reducción en las concentraciones séricas de DHT; el máximo efecto se observa luego de las 8 horas. Mientras que los niveles plasmáticos de finasteride variaron luego de las 24 horas, los niveles séricos de DHT permanecieron constantes durante este período, indicando que las concentraciones plasmáticas de la droga, no se correlacionan directamente con las concentraciones plasmáticas de DHT.

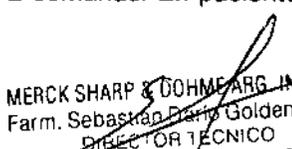
En pacientes con HPB, se demostró que el finasteride, administrado por 4 años a una dosis de 5 mg/día, reduce las concentraciones circulantes de DHT en aproximadamente un 70% y se asoció con una reducción mediana de aproximadamente 20% en los volúmenes prostáticos. Adicionalmente, el PSA se redujo aproximadamente en un 50% de los valores basales, sugiriendo una reducción en el crecimiento celular epitelial prostático. La supresión de los niveles de DHT y la regresión de la próstata hiperplásica con la disminución asociada en los niveles de PSA se han mantenido en estudios de hasta 4 años. En estos estudios, los niveles circulantes de testosterona aumentaron aproximadamente 10-20%, aún permaneciendo en los rangos fisiológicos.

Cuando **PROSCAR** fue administrado por 7-10 días a pacientes que tenían programada una prostatectomía, la droga causó un descenso en los niveles de DHT intraprostática de aproximadamente un 80%. Las concentraciones intraprostáticas de testosterona aumentaron hasta 10 veces por encima de los niveles pre-tratamiento.

En voluntarios sanos tratados con **PROSCAR** por 14 días, la discontinuación de la terapia resultó en un regreso de los valores de DHT a los niveles pre-tratamiento en aproximadamente 2 semanas. En pacientes tratados por tres




 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Neroni
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

meses, el volumen prostático, que disminuyó en aproximadamente un 20%, volvió a valores cercanos a los basales luego de aproximadamente tres meses de suspendido el tratamiento.

El finasteride no tuvo efecto en comparación con el placebo en los niveles circulantes de cortisol, estradiol, prolactina, hormona estimulante tiroidea o tiroxina. No se observó ningún efecto clínicamente significativo en el perfil lipídico plasmático (por ejemplo, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos) o en la densidad mineral ósea. Se observó un aumento de aproximadamente 15% en los niveles de la hormona luteinizante (HL) y de 9% en la hormona folículo-estimulante (FSH), en pacientes tratados por 12 meses; sin embargo, estos niveles permanecieron bien en el rango fisiológico. Los niveles de HL y FSA para con la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) no se vieron alterados, indicando que el control regulatorio del eje pituitario-testicular no fue afectado. El tratamiento con **PROSCAR** por 24 semanas para evaluar los parámetros seminales en voluntarios masculinos sanos no reveló efectos clínicamente significantes en la concentración, motilidad, morfología o pH del espermatozoide. Se observó una disminución mediana de 0.6 ml en el volumen de eyaculación, con una reducción concomitante en el total de espermatozoides por eyaculación. Estos parámetros permanecieron en el rango normal, y fueron reversibles luego de la discontinuación de la terapia.

Finasteride pareció inhibir tanto el metabolismo esteroide de C₁₉ y C₂₁, y por lo tanto pareció tener un efecto inhibitorio tanto en la actividad de la 5 α -reductasa Tipo II hepática como periférica. Los metabolitos séricos de la DHT, el androstenediol glucurónido y la androsterona glucurónido también fueron significativamente reducidos. Este patrón metabólico es similar al observado en individuos con una deficiencia genética de 5 α -reductasa Tipo II que tienen niveles marcadamente disminuidos de DHT y próstatas pequeñas, y que no desarrollan HPB. Estos individuos tienen defectos urogenitales en el nacimiento y anomalías bioquímicas pero no tienen otros trastornos clínicamente importantes como consecuencia de la deficiencia de la 5 α -reductasa Tipo II.

FARMACOCINÉTICA:

Seguido a una dosis oral de C¹⁴ - finasteride en hombres, el 39 % de la dosis fue excretada en la orina en forma de metabolitos (virtualmente, no se excretó droga sin cambio en la orina) y el 57 % del total de la dosis fue excretada en las heces. En dicho estudio, dos metabolitos del finasteride fueron identificados, los cuales poseen sólo una pequeña fracción de la actividad inhibitoria de 5 α - reductasa del finasteride.

La biodisponibilidad oral del finasteride relativa a una dosis intravenosa de referencia es de aproximadamente 80 %. La biodisponibilidad no es afectada por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas del finasteride son encontradas dos horas después de la dosis y la absorción es completa después a las 6-8 horas. El finasteride muestra una vida media de eliminación plasmática promedio de 6 horas. La unión a proteínas es de aproximadamente 93%. El clearance plasmático y el volumen de distribución de finasteride son de aproximadamente 165 ml/min y 76 litros, respectivamente.

Un estudio multidosis demostró una baja acumulación de pequeñas cantidades de finasteride con el tiempo.

Luego de una dosis de 5 mg/día, el estado estable a través de las concentraciones plasmáticas de finasteride está estimado en 8-10 ng/ml y permanece estable con el tiempo.



Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 Jose Noroni
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldental
 DIRECCIÓN TÉCNICA
 MATRÍCULA N° 15



La velocidad de eliminación de finasteride disminuye un tanto en ancianos. A medida que la edad aumenta en los sujetos, la vida media se prolonga, desde una vida media promedio de aproximadamente 6 horas en hombres de 18-60 años de edad a 8 horas en hombres de más de 70 años de edad. Este hallazgo no tiene significancia clínica y por consiguiente, no se justifica una reducción en la dosis.

En pacientes con insuficiencia renal crónica cuyo rango de clearance de creatinina va desde 9 a 55 ml/min, la disponibilidad de una dosis simple de C¹⁴ - finasteride no fue diferente que la de voluntarios sanos. La unión a proteínas no difirió tampoco en pacientes con insuficiencia renal. Una porción de los metabolitos que normalmente son excretados renalmente fueron excretados en las heces. Por lo tanto aparece que la excreción fecal se incrementa proporcionalmente con el decrecimiento en la excreción renal de metabolitos. No son necesarios ajustes en las dosis en pacientes no dializados con insuficiencia renal.

El finasteride ha sido recuperado en el fluido cerebroespinal en pacientes tratados con finasteride de 7 a 10 días; sin embargo la droga no parece concentrarse preferentemente en el fluido cerebroespinal. El finasteride ha sido también recuperado en el fluido seminal de sujetos que recibieron 5 mg/día de **PROSCAR**. La cantidad de finasteride en el fluido seminal, fue 50 a 100 veces menor a la dosis de finasteride (5 µg) que no tuvo efectos en los niveles circulantes de DHT en adultos hombres.

INDICACIONES:

PROSCAR está indicado para el tratamiento y control de la hiperplasia prostática benigna (HPB), y para la prevención de eventos urológicos al:

- Reducir el riesgo de retención urinaria aguda.
- Reducir la necesidad de cirugía incluyendo la resección transuretral de la próstata (TURP) y la prostatectomía.

PROSCAR produce regresión del agrandamiento prostático y mejora el flujo urinario y los síntomas asociados a la HPB.

Los pacientes con próstata agrandada son los candidatos apropiados para el tratamiento con **PROSCAR**.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosificación recomendada es un comprimido de 5 mg al día, ingerido con o sin alimentos.

PROSCAR puede ser administrado solo o en combinación con el alfa-bloqueante doxazosin.

Dosificación en Insuficiencia Renal

No es necesario realizar ningún ajuste en la dosificación en pacientes con grados variables de insuficiencia renal (clearance de creatinina tan bajo como 9 ml/min) dado que los estudios farmacocinéticos no indican ningún cambio en la disponibilidad de finasteride.

Dosificación en Pacientes de Edad Avanzada

No se requiere ajuste en la dosificación aunque los estudios farmacocinéticos indicaron que la eliminación de finasteride disminuye levemente en los pacientes de más de 70 años de edad.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Noront
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Dario Goidental
 DIRECCIÓN TÉCNICA
 MATR. N.º 15420



CONTRAINDICACIONES:

PROSCAR no está indicado en mujeres y niños.

PROSCAR está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.
- Embarazo - Uso en mujeres que están o que potencialmente puedan quedar embarazadas (ver **PRECAUCIONES, Embarazo y Exposición a finasteride – Riesgo para el feto masculino**).

PRECAUCIONES:

Generales

Los pacientes con grandes volúmenes urinarios residuales y/o flujo urinario severamente disminuido deben controlarse cuidadosamente para que no se produzca una uropatía obstructiva.

Efectos sobre el PSA (antígeno prostático específico) y la detección del Cáncer de Próstata

No se ha demostrado aún ningún beneficio clínico, sobre pacientes con cáncer de próstata tratados con **PROSCAR**. En estudios clínicos controlados se monitorearon pacientes con HPB y PSA elevada con controles seriados de PSA y biopsias. En estos estudios de HPB, no se observó que **PROSCAR** alterara el rango de detección de cáncer de próstata, y la incidencia global de cáncer de próstata no fue significativamente diferente entre los pacientes tratados con **PROSCAR** o con placebo.

Los exámenes dígito-rectales así como también otras evaluaciones para el cáncer de próstata se recomiendan antes de iniciar el tratamiento con **PROSCAR** y periódicamente de allí en adelante. El (PSA) antígeno prostático específico sérico se utiliza también para la detección del cáncer prostático. Generalmente, un PSA basal de > 10 ng/ml (Hybritech) requiere una mayor evaluación y la consideración de una biopsia; para niveles de PSA de entre 4 y 10 ng/ml, es aconsejable una mayor evaluación. Hay una diferencia considerable en los niveles de PSA entre hombres que tienen o no cáncer de próstata. Por lo tanto, en hombres con HPB, valores de PSA en un rango de referencia normal, no permiten descartar cáncer de próstata, independientemente del tratamiento con **PROSCAR**. Un PSA basal < a 4 ng/ml no excluye la posibilidad de cáncer de próstata.

PROSCAR causa la disminución de las concentraciones séricas de PSA, en aproximadamente un 50 % en pacientes con HPB, aún en presencia de cáncer de próstata. Esta disminución en los niveles séricos de PSA en pacientes con HPB tratados con **PROSCAR**, debe ser considerada cuando se evalúan los valores de PSA, y no descarta un cáncer de próstata concomitante. Esta disminución es predecible en el rango completo de valores de PSA, aunque puede variar en cada paciente en particular. El análisis de los datos de PSA de más de 3.000 pacientes durante 4 años del Estudio de Eficacia y Seguridad a largo plazo con **PROSCAR** (PLESS), doble ciego y controlado con placebo, confirmaron que en pacientes típicos tratados con **PROSCAR** durante seis o más meses, los valores de PSA deben duplicarse para su comparación con rangos normales en pacientes sin tratamiento. Este ajuste preserva la sensibilidad y especificidad del método PSA y conserva su capacidad para la detección de cáncer de próstata.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436



Cualquier aumento sostenido en los niveles de PSA de pacientes tratados con finasteride debe ser evaluado cuidadosamente, incluyendo la consideración del no cumplimiento del tratamiento con **PROSCAR**.

El porcentaje de PSA libre (relación entre PSA libre y total) no disminuye significativamente con **PROSCAR**. La relación de PSA libre a total permanece constante aún bajo la influencia de **PROSCAR**. Cuando el porcentaje de PSA libre es utilizado como ayuda en la detección del cáncer de próstata, no es necesario ningún ajuste en su valoración.

Aumento del riesgo de cáncer de próstata de alto grado

Los hombres de 55 años de edad y mayores con un examen rectal digital normal y PSA $\leq 3,0$ ng/ml basal que tomaron finasteride 5 mg/día en el Estudio de 7 años de Prevención del Cáncer de Próstata (7-year Prostate Cancer Prevention Trial - PCPT) presentaron riesgo aumentado de cáncer de próstata con calificación de Gleason 8-10 (finasteride 1,8% vs placebo 1,1%). (Ver Indicaciones y Reacciones Adversas). Se observaron resultados similares en un estudio clínico controlado con placebo de 4 años con otro inhibidor de la 5 α reductasa (dutasteride, AVODART) (1% dutasteride vs 0,5% placebo). Los inhibidores de la 5 α reductasa pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de próstata de alto grado. No se estableció si el efecto de los inhibidores de la 5 α reductasa en la reducción del volumen de la próstata o factores relacionados con el estudio, presentaron impacto sobre los resultados de estos estudios.

Interacciones con Drogas y con Pruebas de Laboratorio

Efectos sobre los niveles de PSA

La concentración sérica de PSA se correlaciona con la edad y el volumen prostático del paciente, y el volumen prostático se correlaciona con la edad del paciente. Cuando se evalúan las determinaciones de laboratorio de PSA, debe considerarse el hecho de que los niveles de PSA disminuyen en pacientes tratados con **PROSCAR**. En la mayoría de los pacientes, se observa una rápida disminución en el PSA dentro de los primeros meses de tratamiento, luego de los cuales los niveles de PSA se estabilizan en un nuevo nivel basal. El basal post-tratamiento se aproxima a la mitad del valor pre-tratamiento. Por lo tanto, en pacientes típicos tratados con **PROSCAR** durante seis o más meses, los valores de PSA deben duplicarse para su comparación con rangos normales en pacientes sin tratamiento. Para la interpretación clínica, ver **PRECAUCIONES - Efectos sobre el PSA y la detección del Cáncer de próstata**.

Embarazo

PROSCAR está contraindicado para su uso en mujeres que están embarazadas o que potencialmente pueden quedar embarazadas (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Debido a la capacidad de los inhibidores de la 5 α -reductasa Tipo II para inhibir la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, estas drogas, incluyendo finasteride, pueden causar anomalías en los genitales externos del feto masculino, cuando se administran a una mujer embarazada.

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Neroni
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Pardo Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Exposición al Finasteride - Riesgo para el feto de sexo masculino

Las mujeres no deben manipular los comprimidos rotos o triturados de **PROSCAR** cuando estén o potencialmente puedan quedar embarazadas, debido a la posibilidad de absorción del finasteride y al subsiguiente riesgo potencial para el feto masculino (ver **Embarazo**). Los comprimidos de **PROSCAR** son recubiertos y no permitirán el contacto con el ingrediente activo durante la manipulación normal, si los comprimidos no se han roto o triturado.

Madres en Período de Lactancia

PROSCAR no está indicado en mujeres.

No se sabe si finasteride se excreta en la leche materna.

Uso Pediátrico

PROSCAR no está indicado en niños.

La seguridad y eficacia en este grupo etario, no se ha establecido.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

No se han identificado interacciones de importancia clínica con otras drogas. **PROSCAR** no parece afectar significativamente el sistema enzimático de metabolización de droga unida al citocromo P450. Los compuestos que se probaron en el hombre incluyeron propranolol, digoxina, gliburida, warfarina, teofilina y antipirina, no encontrándose interacciones clínicas de consideración.

Otra terapia concomitante

Aunque no se realizaron estudios específicos de interacción, en estudios clínicos, **PROSCAR** se usó concomitantemente con inhibidores de la ECA, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, alfa-bloqueantes, beta-bloqueantes, bloqueantes cálcicos, nitratos cardíacos, diuréticos, antagonistas H₂, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, drogas anti-inflamatorias no esteroides (AINE), quinolonas, y benzodiazepinas, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Hallazgos en los ensayos de laboratorio

Cuando se evalúan las determinaciones de laboratorio de PSA, debe tenerse en consideración el hecho de que los niveles de PSA se encuentran disminuidos en los pacientes tratados con **PROSCAR** (ver **PRECAUCIONES**).

No se observó ninguna otra diferencia en los parámetros standard de laboratorio entre pacientes tratados con placebo y **PROSCAR**.

REACCIONES ADVERSAS:

PROSCAR es bien tolerado.

En el Estudio PLESS, fueron evaluados en cuanto a seguridad, sobre un período de 4 años, 1.524 pacientes tratados con 5 mg diarios de **PROSCAR**, y 1.516 pacientes tratados con placebo. El tratamiento fue discontinuado por el 4,9% de los pacientes (74 pacientes) debido a reacciones adversas vinculadas a **PROSCAR** en comparación con 3,3% de los pacientes (50 pacientes) tratados con placebo. El 3,7% de los pacientes (57

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (Argentina) Inc.
José Verón
Anderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

pacientes) tratados con **PROSCAR** y 2,1% de los pacientes (32 pacientes) tratados con placebo discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas vinculadas a la actividad sexual, que fueron las reacciones adversas más frecuentemente reportadas.

Las únicas reacciones adversas clínicas, consideradas por los investigadores como posibles, probablemente o definitivamente relacionadas a la droga, para las cuales la incidencia con **PROSCAR** fue $\geq 1\%$ y superior al placebo durante 4 años de estudio, fueron las vinculadas a la función sexual, molestias mamarias y rash. En el primer año del estudio se reportaron casos de impotencia en 8,1% de los pacientes tratados con **PROSCAR** versus 3,7% de los tratados con placebo; se reportó disminución de la libido en 6,4% vs. 3,4% y trastornos en la eyaculación en 0,8% vs. 0,1% respectivamente.

Entre los años 2 al 4 del estudio, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, en la incidencia de estos tres efectos. Las incidencias acumuladas en los años 2 al 4 fueron: impotencia (5,1% con **PROSCAR**; 5,1% con placebo); disminución de la libido (2,6%; 2,6%); y trastornos en la eyaculación (0,2%; 0,1%). En el primer año, se reportó disminución del volumen eyaculado en 3,7 y 0,8% de los pacientes tratados con **PROSCAR** y placebo, respectivamente; en los años 2 al 4 la incidencia acumulada fue de 1,5% con **PROSCAR** y 0,5% con placebo. En el primer año, también se reportaron casos de agrandamiento mamario (0,5%; 0,1%), flacidez mamaria (0,4%; 0,1%) y rash (0,5%; 0,2%). Entre el segundo y cuarto año las incidencias acumuladas fueron: agrandamiento mamario (1,8%, 1,1%); flacidez mamaria (0,7%, 0,3%) y rash (0,5%, 0,1%).

El perfil de experiencias adversas en el estudio de fase III controlado con placebo en el primer año y en las extensiones a 5 años, incluyendo 853 pacientes tratados durante 5 a 6 años, fue similar al reportado entre el segundo y cuarto año del estudio PLESS. No hay ninguna evidencia de que el incremento en la duración del tratamiento con **PROSCAR**, incremente las experiencias adversas. La incidencia de experiencias adversas sexuales nuevas vinculadas a la droga, disminuyó con la duración del tratamiento.

Terapia médica de los síntomas prostáticos (MTOPS)

El estudio MTOPS comparó finasteride 5 mg/día (N: 768), doxazosin 4 u 8 mg/día (N: 756), terapia combinada de finasteride 5 mg/día y doxazosin 4 u 8 mg/día (N: 786) y placebo (N: 737). El perfil de seguridad y tolerabilidad de la terapia combinada en este estudio fue generalmente consistente con los perfiles de los componentes individuales. La incidencia de los trastornos de eyaculación en pacientes que recibían terapia combinada fue comparable con la suma de las incidencias de esta experiencia adversa para las dos monoterapias.

Información adicional a largo plazo

Cancer de próstata de alto grado

El estudio PCPT fue un estudio de 7 años, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que inscribió 18.882 hombres ≥ 55 años de edad con examen rectal digital normal y PSA $\leq 3,0$ ng/ml. Los hombres recibieron **PROSCAR** (finasteride 5 mg) o placebo en forma diaria. Los pacientes se evaluaron anualmente con PSA y examen rectal digital. Se efectuaron biopsias en caso de aumento del PSA, examen rectal digital anormal o al final del estudio. La incidencia de cáncer de próstata con calificación de Gleason 8-10 fue mayor en los hombres

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

Jose Roberto
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián David Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATR. N.º NACIONAL 15405



tratados con finasteride (1,8%) que en aquellos tratados con placebo (1,1%) (Ver Indicaciones y Advertencias y Precauciones). En un estudio clínico de 4 años controlado con placebo con otro inhibidor de la 5α reductasa (dutasteride, AVODART), se observaron resultados similares en relación al cáncer de próstata con calificación de Gleason 8-10 (1% dutasteride vs 0,5% placebo).

No se demostró beneficio clínico en pacientes con cáncer de próstata tratados con **PROSCAR**.

Cáncer de glándula mamaria

En el estudio MTOPS placebo control y comparador control, de 4 a 6 años en el cual se enrolaron 3.047 hombres, hubo 4 casos de cáncer de mama en hombres tratados con finasteride, pero no hubo casos en pacientes no tratados con finasteride. Durante el estudio PLESS de 4 años de duración, placebo control en el cual se enrolaron 3.040 hombres, hubo 2 casos de cáncer de mama en hombres tratados con placebo, pero no hubo casos reportados en hombres tratados con finasteride. Durante el Ensayo de Prevención de Cáncer de Próstata (PCPT, según sus siglas en inglés), controlado con placebo, de 7 años de duración, que enlistó a 18.882 hombres, hubo 1 caso de cáncer de glándula mamaria en hombres tratados con finasteride, y 1 caso de cáncer de glándula mamaria en hombres tratados con placebo. Ha habido reportes post-comercialización de cáncer de glándula mamaria con el uso de finasteride. La relación entre el uso a largo plazo de finasteride y la neoplasia mamaria masculina es actualmente desconocida.

Experiencias post - comercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron reportadas con la experiencia post-comercialización con **PROSCAR** y/o finasteride a bajas dosis. Dado que estas reacciones son reportadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad ~~incluyendo~~ como prurito, urticaria, y angioedema (incluyendo hinchazón de los labios, la lengua, la garganta y la cara).

Trastornos psiquiátricos: depresión; libido disminuida que continuó luego de la discontinuación del tratamiento.

Trastornos en sistema reproductivo y mamas: disfunción sexual (disfunción eréctil y trastornos de eyaculación) que continuaron luego de suspender el tratamiento; dolor testicular; infertilidad masculina y/o calidad seminal pobre. La normalización o mejoría de la calidad seminal ha sido reportada luego de la discontinuación del tratamiento con finasteride.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos a partir de los estudios que se describen a continuación demuestran la reducción del riesgo de retención urinaria aguda y cirugía, mejoría de los síntomas relacionados con BPH, aumento de la velocidad de flujo urinario máximo y disminución del volumen prostático, sugiriendo que **PROSCAR** revierte la progresión de la BPH en hombres con agrandamiento de la próstata.

Inicialmente se evaluó **PROSCAR** 5 mg/día en pacientes con síntomas de BPH y agrandamiento prostático diagnosticado por examen rectal digital en dos estudios de 1 año, controlados con placebo, aleatorizados, doble

Merck Sharp & Dohme (Argentina) S.A.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián David Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MAT. A NACIONAL 15429



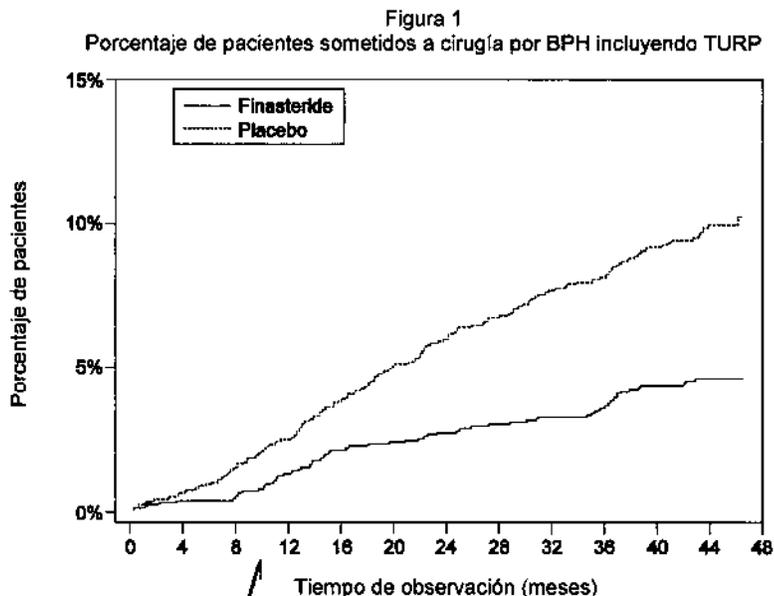
7567

ciegos de Fase III y sus extensiones de 5 años. De 536 pacientes que se aleatorizaron originalmente para recibir **PROSCAR** 5 mg/día, 234 completaron 5 años adicionales de tratamiento y estuvieron disponibles para análisis. Los parámetros de eficacia fueron calificación sintomática, velocidad máxima de flujo urinario y volumen prostático.

PROSCAR se evaluó nuevamente en el estudio a largo plazo de eficacia y seguridad de **PROSCAR** (**PROSCAR** Long-Term Efficacy and Safety Study - PLESS), un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 4 años, multicéntrico. En este estudio, se evaluó el efecto del tratamiento con **PROSCAR** 5 mg/día sobre los síntomas de BPH y eventos urológicos relacionados con la BPH (intervención quirúrgica [por ej. resección transureteral de próstata y prostatectomía] o retención urinaria aguda que requirió cateterización). En este estudio se aleatorizaron 3040 pacientes entre 45 y 78 años de edad, con síntomas moderados a severos de BPH y agrandamiento de la próstata al examen rectal digital (1524 a finasteride, 1516 a placebo) y 3016 pacientes fueron evaluables en cuanto a eficacia. 1883 pacientes completaron los 4 años del estudio (1000 en el grupo de finasteride, 883 en el grupo placebo). También se evaluó la velocidad máxima de flujo urinario y el volumen prostático.

Efecto sobre la retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía

En el estudio de 4 años PLESS, se efectuaron cirugías o se presentó retención urinaria aguda que requirió cateterización en el 13,2% de los pacientes que recibieron placebo, en comparación con el 6,6% de los pacientes que recibieron **PROSCAR**, lo que representa una reducción del 51% en el riesgo de cirugía o retención urinaria aguda en 4 años. **PROSCAR** redujo el riesgo de cirugía en un 55% (10,1% para placebo vs. 4,6% para **PROSCAR**) y redujo el riesgo de retención urinaria aguda en un 57% (6,6% para placebo vs. 2,8% para **PROSCAR**). La reducción del riesgo fue evidente entre los grupos de tratamiento en la primera evaluación (4 meses) y se mantuvo durante los 4 años del estudio (Ver la Figura 1 y 2). La Tabla 1 a continuación muestra las tasas de ocurrencia y reducción del riesgo de eventos urológicos durante el estudio.



Mercosul (Argentina) Inc.
Jose Negrone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Dario Goldental
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

7 5 6 7



Figura 2
 Porcentaje de pacientes que desarrollaron retención urinaria aguda
 (espontánea y precipitada)

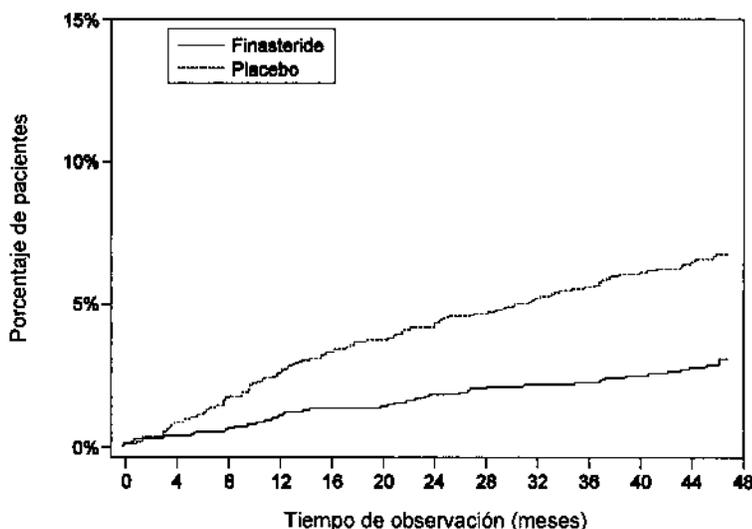


Tabla 1
TASAS DE EVENTOS UROLÓGICOS Y REDUCCIÓN DEL RIESGO POR PROSCAR DURANTE 4 AÑOS

Eventos urológicos	Porcentaje de pacientes		Reducción del riesgo
	Placebo (n = 1503)	Finasteride 5 mg (n = 1513)	
Cirugía o retención urinaria aguda	13,2%	6,6%	51%*
Cirugía [†]	10,1%	4,6%	55%*
TURP	8,3%	4,2%	49%*
Retención urinaria aguda	6,6%	2,8%	57%*

[†] Cirugía relacionada con BPH

* p<0,001

Efectos sobre la calificación de síntomas

En los dos estudios de 1 año de Fase III, las calificaciones medias totales de síntomas disminuyeron desde el valor basal a la semana 2. En comparación con placebo, se observó una mejoría significativa en los síntomas hacia el mes 7 y 10 en estos estudios. Aunque se observó una mejoría temprana en los síntomas urinarios en algunos pacientes, en general fue necesario un período terapéutico de al menos 6 meses para evaluar si se había logrado una respuesta

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.
 Jose Nerone
 Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

beneficiosa en el alivio sintomático. La mejoría en los síntomas de BPH se mantuvo durante el primer año y a través de los 5 años adicionales de los estudios de extensión.

Los pacientes en el estudio de 4 años PLESS presentaron síntomas moderados a severos al inicio (media de aproximadamente 15 puntos en una escala de 0-34 puntos). En los pacientes que permanecieron en tratamiento durante los 4 años del estudio, **PROSCAR** mejoró la calificación sintomática en 3,3 puntos en comparación con 1,3 puntos en el grupo placebo ($p < 0,001$). La mejoría en la calificación sintomática fue evidente a 1 año en pacientes tratados con **PROSCAR**, y esta mejoría continuó durante los 4 años. Las calificaciones de los síntomas mejoraron en los pacientes tratados con placebo durante el primer año, pero luego empeoraron. Los pacientes con síntomas moderados a severos al inicio tendieron a presentar una mayor mejoría en la calificación sintomática.

Efecto sobre la velocidad máxima de flujo urinario

En los dos estudios de 1 año de Fase III, la velocidad máxima de flujo urinario aumentó en forma significativa en comparación con el valor basal hacia la semana 2. En comparación con placebo, se observó un aumento significativo en la velocidad máxima de flujo urinario hacia el mes 4 y 7 en estos estudios. Este efecto se mantuvo durante el primer año y a través de los 5 años adicionales de los estudios de extensión.

En el estudio de 4 años PLESS, se observó una clara separación entre los grupos de tratamiento en la velocidad máxima de flujo urinario a favor de **PROSCAR** hacia el mes 4, que se mantuvo durante todo el estudio. La velocidad máxima media de flujo urinario basal fue de aproximadamente 11 ml/seg en ambos grupos de tratamiento. En los pacientes que permanecieron en tratamiento durante todo el estudio y presentaron datos evaluables de flujo urinario, **PROSCAR** aumentó la velocidad máxima de flujo urinario en 1,9 ml/seg en comparación con 0,2 ml/seg en el grupo placebo.

Efecto sobre el volumen prostático

En los dos estudios de 1 año de Fase III, el volumen prostático medio basal varió entre 40 y 50 cm³. En ambos estudios el volumen prostático se redujo en forma significativa en comparación con el valor basal y con el placebo a la primera evaluación (3 meses). Este efecto se mantuvo durante el primer año y a través de los 5 años adicionales de los estudios de extensión.

En el estudio de 4 años PLESS, el volumen prostático se evaluó en forma anual por resonancia magnética nuclear (MRI, por sus siglas en inglés) en un subgrupo de pacientes (n=284). En pacientes tratados con **PROSCAR**, el volumen prostático se redujo en comparación tanto con el valor basal como con el placebo a través del estudio de 4 años. De los pacientes del subgrupo de MRI que permaneció en tratamiento durante todo el estudio, **PROSCAR** disminuyó el volumen prostático en un 17,9% (de 55,9 cm³ basal a 45,8 cm³ a 4 años) en comparación con un aumento de 14,1% (de 51,3 cm³ a 58,5 cm³) en el grupo placebo ($p < 0,001$).

Volumen prostático como pronóstico de respuesta terapéutica

Un metaanálisis que combinó los datos de 1 año de siete estudios doble ciego controlados con placebo de diseño similar, que incluyó 4491 pacientes con BPH sintomática, demostró que en los pacientes que se trataron con

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Neron
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastião Carlos Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15476



PROSCAR la magnitud de la respuesta sintomática y el grado de mejoría en la velocidad máxima de flujo urinario fue mayor en pacientes con agrandamiento de la próstata (aproximadamente 40 cm³ y mayor) al inicio.

Tratamiento médico de los síntomas prostáticos

El estudio de Tratamiento Médico de Síntomas Prostáticos (MTOPS) fue un estudio de 4 a 6 años en 3047 hombres con BPH sintomática, que se aleatorizaron para recibir finasteride 5 mg/día, doxazosina 4 u 8 mg/día*, la combinación de finasteride 5 mg/día y doxazosina 4 u 8 mg/día***, o placebo. El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta la progresión clínica de la BPH, definida como un aumento confirmado ≥ 4 puntos desde el valor basal en la calificación sintomática, retención urinaria aguda, insuficiencia renal relacionada con la BPH, infecciones recurrentes del tracto urinario, o urosepsis, o incontinencia. En comparación con placebo, el tratamiento con finasteride, doxazosina o el tratamiento combinado resultó en una reducción significativa del riesgo de progresión clínica de BPH en un 34, 39, y 67%, respectivamente. La mayoría de los eventos (274 de 351) que constituyeron la progresión de la BPH fueron aumentos confirmados ≥ 4 puntos en la calificación sintomática; el riesgo de progresión de la calificación sintomática se redujo en un 30, 46, y 64% en el grupo de finasteride, doxazosina, y combinado, respectivamente, en comparación con placebo. La retención urinaria aguda correspondió a 41 de los 351 eventos de progresión de la BPH; el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda se redujo en un 67, 31, y 79% en el grupo de finasteride, doxazosina, y combinado respectivamente, en comparación con placebo. Únicamente los grupos de finasteride y combinado, fueron significativamente diferentes del placebo.

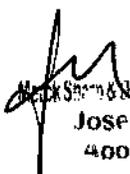
*Valorado desde 1 mg a 4 o de 8 mg durante un periodo de 3 semanas

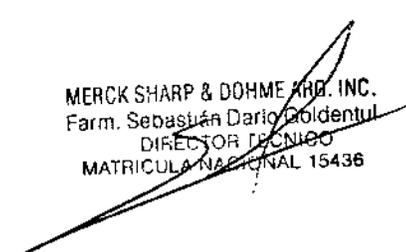
Estudios clínicos adicionales

Se evaluaron los efectos urodinámicos de finasteride en el tratamiento de la obstrucción del flujo vesical debido a BPH mediante técnicas invasivas en un estudio de 24 semanas, doble ciego, controlado con placebo, en 36 pacientes con síntomas moderados a severos de obstrucción urinaria y una velocidad máxima de flujo menor a 15 ml/seg. Se demostró el alivio de la obstrucción según lo evidenciado por una mejoría significativa en la presión del detrusor y el aumento de la velocidad media de flujo, en pacientes tratados con 5 mg de **PROSCAR** en comparación con placebo.

Se evaluó el efecto de finasteride sobre el volumen de la zona periférica y periuretral de la próstata en 20 hombres con BPH mediante MRI en un estudio de un año, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes tratados con **PROSCAR**, pero no aquellos tratados con placebo, experimentaron una disminución significativa [$11,5 \pm 3,2$ cm³ (SE)] en el tamaño total de la glándula, correspondiente en gran parte a una reducción [$6,2 \pm 3$ cm³] del tamaño de la zona periuretral. Dado que esta zona es responsable de la obstrucción del flujo al exterior, esta reducción puede corresponder a la respuesta clínica beneficiosa que se observó en estos pacientes.

La información a partir de un estudio finalizado en forma reciente de 7 años controlado con placebo, que inscribió 18.882 hombres ≥ 55 años de edad, con un examen rectal digital normal y PSA $\leq 3,0$ ng/ml, puede ser relevante para los hombres tratados actualmente con **PROSCAR** por BPH. Al final del estudio, 9060 hombres presentaron datos de


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 Jose Neroni
 40062adr


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

biopsia prostática con aguja, disponibles para el análisis. En este estudio se detectó cáncer de próstata en 803 (18,4%) hombres que recibieron **PROSCAR** y 1147 (24,4%) hombres que recibieron placebo (Ver Reacciones Adversas, Información adicional a largo plazo). **PROSCAR** no está indicado para la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de próstata.

FARMACOLOGÍA EN ANIMALES

Se demostró la capacidad de finasteride para inhibir la 5α reductasa tipo II y bloquear la formación de DHT in vivo, usando ratas y perros macho intactos. Los estudios se diseñaron para demostrar la disminución de los niveles prostáticos de DHT o la disminución del tamaño prostático. Cuatro horas después de recibir una inyección subcutánea de 0,1 mg de finasteride, las ratas presentaron una disminución de la concentración de DHT en la próstata. Los perros tratados en forma oral con 1 mg/kg de finasteride administrado en cuatro dosis divididas durante un período de 18 horas, presentaron una reducción de la concentración prostática de DHT 6 horas después de la última dosis. Estos estudios demostraron que finasteride es activo in vivo para bloquear la formación de DHT.

La disminución de los niveles de DHT también resultó en una disminución del tamaño prostático. Se observó la disminución de la próstata en perros maduros intactos que recibieron 1 mg/kg/día de finasteride por boca durante 6 semanas. La comparación del volumen prostático antes y después del tratamiento mostró que finasteride indujo una reducción de más del 40% en el tamaño de la próstata. Se observó un efecto similar en ratas macho inmaduras castradas que se trataron con testosterona. Finasteride en dosis orales de 0,1 mg/día, inhibió en forma significativa el efecto de crecimiento de la testosterona exógena sobre las glándulas sexuales accesorias. Esta respuesta se debe a la inhibición específica de la 5α reductasa de tipo II, dado que 2,5 mg/día de finasteride fracasaron en bloquear la capacidad de la DHT exógena en la estimulación del crecimiento de las vesículas seminales y próstata ventral en los animales tratados.

Finasteride no tiene actividad antiandrogénica directa, según lo demostrado por su falta de afinidad para el receptor de andrógeno en el citosol de la próstata de rata. Concentraciones de finasteride tan altas como 10^{-4} M no impidieron la unión de DHT-H3 mientras que el DHT no marcado inhibió la unión con un IC₅₀ de 2,9 nM.

Ensayos estándar efectuados en ratas, ratones o conejos demostraron que finasteride no inhibe la secreción de gonadotrofinas ni presenta ninguna actividad antiestrogénica, uterotrópica, antiprogestacional, androgénica ni progestacional. Estos datos son congruentes con la acción de finasteride como inhibidor específico de la 5α reductasa de Tipo II sin otros efectos hormonales.

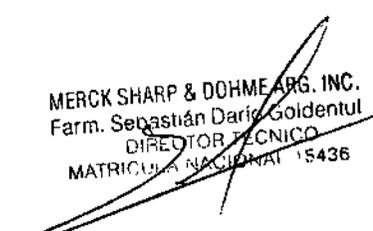
En una prueba de hepatotoxicidad, se administraron 40 mg/kg/día de finasteride en forma oral a perros durante 28 días. Se analizó la sangre venosa en cuanto a ALT (SGPT) y AST (SGOT). No se elevó ninguna transaminasa, demostrando que finasteride no causa daño hepático.

Se efectuaron estudios farmacológicos auxiliares con finasteride para evaluar los efectos sobre sistemas orgánicos y parámetros biológicos. No se observaron modificaciones importantes en la función renal, gástrica ni respiratoria en perros ni en el sistema cardiovascular de perros y ratas.

TOXICOLOGIA




 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 Jose Neron
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

La LD50 oral de finasteride en ratones machos y hembras es de aproximadamente 500 mg/kg. La LD50 oral de finasteride en ratas machos y hembras es de aproximadamente 400 y 1000 mg/kg, respectivamente.

Carcinogenesis y mutagenesis

No se observó evidencia de efectos oncogénicos en un estudio de 24 meses en ratas que recibieron dosis de finasteride de hasta 320 mg/kg/día (3200 veces la dosis recomendada en seres humanos de 5 mg/día).

En un estudio de 19 meses de carcinogenicidad en ratones, se observó un aumento estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) en la incidencia de adenoma testicular de células de Leydig con dosis de 250 mg/kg/día (2500 veces la dosis recomendada en seres humanos de 5 mg/día); no se observaron adenomas en ratones que recibieron 2,5 o 25 mg/kg/día (25 y 250 veces la dosis recomendada en seres humanos de 5 mg/día, respectivamente).

En ratones que recibieron 25 mg/kg/día y ratas con dosis ≥ 40 mg/kg/día (250 y ≥ 400 veces la dosis recomendada en seres humanos de 5 mg/día, respectivamente), se observó un aumento en la incidencia de hiperplasia de células de Leydig. Se demostró una correlación positiva entre los cambios proliferativos de las células de Leydig y el aumento en los niveles de LH en suero (2 a 3 veces sobre el control) en ambas especies de roedores tratadas con altas dosis de finasteride. Esto sugiere que los cambios en las células de Leydig son secundarios a niveles séricos elevados de LH y no debidos a un efecto directo de finasteride.

No se observaron cambios en las células de Leydig relacionados con el fármaco en ratas ni en perros tratados con finasteride durante un año con dosis de 20 mg/kg/día y 45 mg/kg/día (200 y 450 veces la dosis recomendada en seres humanos de 5 mg/día, respectivamente) ni en ratones tratados durante 19 meses en dosis de 2,5 mg/kg/día (25 veces la dosis recomendada en seres humanos de 5 mg/día).

No se observó ninguna evidencia de mutagenicidad en un ensayo de mutagénesis bacteriana in vitro, un ensayo de mutagénesis en células de mamífero o en un ensayo de elución alcalina in vitro. En un ensayo de aberración cromosómica in vitro, cuando se trataron células de ovario de hámster chino con altas concentraciones (450-550 μmol) de finasteride, se observó un leve aumento en las aberraciones cromosómicas. Estas concentraciones corresponden a 4000-5000 veces los niveles plasmáticos máximos en el hombre cuando recibe una dosis total de 5 mg. Además, las concentraciones (450-550 μmol) usadas en los estudios in vitro no se alcanzan en un sistema biológico. En un ensayo de aberración cromosómica in vivo en ratones, no se observaron aumentos de las aberraciones cromosómicas relacionadas con el tratamiento con finasteride con la dosis máxima tolerada (250 mg/kg/día; 2500 veces la dosis recomendada en seres humanos de 5 mg/día).

Reproducción

En conejos machos sexualmente maduros tratados con finasteride en dosis de 80 mg/kg/día (800 veces la dosis recomendada en seres humanos de 5 mg/día) durante hasta 12 semanas, no se observó ningún efecto sobre la fertilidad, recuento espermático ni volumen de eyaculación.

En ratas sexualmente maduras tratadas con la misma dosis de finasteride, no se observaron efectos significativos sobre la fertilidad después de 6 o 12 semanas de tratamiento; sin embargo, cuando se continuó con el tratamiento durante hasta 24 o 30 semanas, se observó una disminución aparente de la fertilidad y fecundidad y una disminución

Merck Sharp & Dohme Argentina S.A.
 JCS
 Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Larra Goidental
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

significativa asociada en el peso de las vesículas seminales y próstata. Todos estos efectos fueron reversibles dentro de las 6 semanas de la suspensión del tratamiento.

La disminución de la fertilidad en ratas tratadas con finasteride es secundaria a su efecto sobre los órganos sexuales accesorios (próstata y vesículas seminales) lo que resulta en el fracaso de la formación del tapón seminal. El tapón seminal es esencial para la fertilidad normal de las ratas y no es relevante en el hombre que no forma tapones copulatorios. No se observaron efectos relacionados con el fármaco sobre los testículos ni sobre el desempeño del apareamiento en ratas o conejos.

Desarrollo

Se observaron hipospadias dependientes de la dosis en las crías macho de ratas embarazadas que recibieron finasteride en dosis que variaron entre 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ y 100 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ (1 a 1000 veces la dosis recomendada en seres humanos de 5 $\text{mg}/\text{día}$) con una incidencia de 3,6 a 100%. Además, las ratas embarazadas originaron crías con disminución del peso prostático y de las vesículas seminales, separación tardía del prepucio y desarrollo transitorio de pezones cuando recibieron finasteride en dosis $\geq 30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ($\geq 30\%$ la dosis recomendada en seres humanos de 5 $\text{mg}/\text{día}$), y disminución de la distancia anogenital cuando se administró finasteride en dosis $\geq 3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (≥ 3 veces la dosis recomendada en seres humanos de 5 $\text{mg}/\text{día}$). El período crítico durante el cual se pueden inducir estos efectos se definió en ratas macho como los Días de gestación 16-17.

Los cambios descritos anteriormente son efectos farmacológicos previstos de los inhibidores de la 5α reductasa de tipo II. Muchos de estos cambios tal como las hipospadias, que se observaron en ratas macho expuestas in utero a finasteride, son similares a las informadas en lactantes varones con deficiencia genética de la 5α reductasa de tipo II. No se observaron efectos en las crías hembra expuestas in utero a cualquier dosis de finasteride.

La administración de finasteride a ratas durante la gestación tardía y el período de lactancia resultó en una ligera disminución de la fertilidad en las crías macho de la primera generación (3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$; 30 veces la dosis recomendada en seres humanos de 5 $\text{mg}/\text{día}$). No se observaron alteraciones del desarrollo en crías macho o hembra de primera generación que resultaron del apareamiento de ratas macho tratadas con finasteride (80 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$; 4000 veces la dosis recomendada en seres humanos de 1 $\text{mg}/\text{día}$) con hembras no tratadas.

No se observó evidencia de malformaciones en fetos de conejos expuestos a finasteride in utero desde los Días de gestación 6-18 en dosis de hasta 100 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ (1000 veces la dosis recomendada en seres humanos de 5 $\text{mg}/\text{día}$).

Los efectos de la exposición in utero a finasteride durante el período de desarrollo embrionario y fetal se evaluaron en el mono Rhesus (Días de gestación 20-100), una especie de mayor pronóstico del desarrollo humano que las ratas o conejos. La administración endovenosa de finasteride a monas embarazadas en dosis tan altas como 800 $\text{ng}/\text{día}$ (al menos 60 a 120 veces la mayor exposición prevista a finasteride en mujeres embarazadas a partir del semen de hombres que reciben 5 $\text{mg}/\text{día}$) no resultó en anomalías en fetos macho. Confirmando la relevancia del modelo Rhesus para el desarrollo fetal humano, la administración oral de una dosis muy alta de finasteride (2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$; 20 veces la dosis humana recomendada de 5 $\text{mg}/\text{día}$ o aproximadamente 1-2 millones de veces la mayor exposición prevista a finasteride a partir del semen de hombres que reciben 5 $\text{mg}/\text{día}$) a monas embarazadas resultó en



Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

alteraciones genitales externas en fetos macho. No se observaron otras alteraciones en fetos macho y no se observaron alteraciones relacionadas con finasteride en fetos hembra con ninguna dosis.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Los pacientes han recibido dosis únicas de **PROSCAR** de hasta 400 mg y dosis múltiples de **PROSCAR** de hasta 80 mg/día durante tres meses sin efectos adversos.

No se ha descripto ningún tratamiento específico para la sobredosificación con **PROSCAR**.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Almacenar por debajo de los 30° C, al abrigo de la luz y la humedad.

Las mujeres no deben manipular los comprimidos rotos o triturados de **PROSCAR** cuando estén o potencialmente puedan quedar embarazadas (ver **CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES, Embarazo y Exposición a Finasteride – Riesgo para el feto de sexo masculino**).

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 41.649

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.

Importado y Comercializado por:

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc

Cazadores de Coquimbo 2857 piso 4, Munro Vicente López B1605AZE, Buenos Aires, Argentina

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc
José Nerone
DIRECTOR TÉCNICO

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436



Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Química de Puerto Rico Ltd.

Road 2, Km 60.3, Sabana Hoyos, Arecibo, PR 0068. Puerto Rico, Estados Unidos de Norteamérica.

Última Revisión ANMAT:

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Appierato

MERCK SHARP & DOHME ARG-INC.
Farm. Sebastián Brato Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATR. CULA NACIONAL 15436

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PROSCAR®

FINASTERIDE, MSD

5 mg

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

Lea este prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, incluso si usted acaba de renovar su receta. Parte de la información en el prospecto anterior pueden haber cambiado. Recuerde que este medicamento es sólo suyo. Sólo un médico puede prescribirlo para usted. Nunca se lo dé a nadie.

¿Qué es PROSCAR?

PROSCAR (finasteride, MSD) es un comprimido recubierto. Contiene 5 mg de finasteride como ingrediente activo.

Además, PROSCAR contiene los siguientes ingredientes inactivos: Lactosa, Almidón Pregelatinizado, Almidón Glicolato Sódico, Óxido de Hierro Amarillo, Docusato Sódico, Celulosa Microcristalina, Estearato de Magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Hidroxipropilcelulosa con 0.3% de sílica, Dióxido de Titanio, Talco, Azul FDyC N°2 Laca Aluminica.

PROSCAR se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

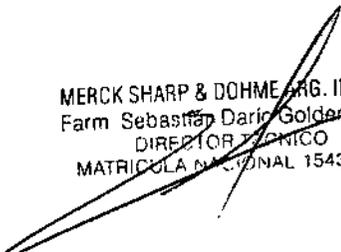
PROSCAR es un inhibidor de la 5-alfa reductasa. Reduce el tamaño de la próstata.

¿Por qué mi médico ha recetado PROSCAR?

Su médico le ha recetado PROSCAR porque usted tiene una condición conocida como hiperplasia prostática benigna o HPB. Su glándula prostática, que está cerca de la vejiga, se ha vuelto más grande y es lo que está haciendo que le resulte difícil orinar.

PROSCAR reduce el agrandamiento de la próstata y alivia los síntomas urinarios. PROSCAR ayudará a reducir el riesgo de desarrollar una incapacidad repentina para orinar (retención urinaria aguda) y la necesidad de cirugía.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Abogado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentor
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

<p><u>¿Qué es la próstata?</u></p> <p>La próstata es una glándula del tamaño de una nuez que sólo se encuentra en los hombres. Se encuentra debajo de la vejiga y rodea la uretra, el conducto que transporta la orina desde la vejiga hasta la punta del pene (ver diagrama). La función principal de la próstata es producir líquido para el semen, el líquido que transporta los espermatozoides.</p>	
---	--

¿Qué es la HPB?

La HPB es un agrandamiento benigno de la glándula prostática que es común en hombres mayores de 50 años de edad. Debido a que la próstata se encuentra cerca de la vejiga y rodea parte de la uretra, su aumento de tamaño puede afectar a su capacidad para orinar. Usted puede experimentar síntomas tales como la necesidad de orinar con frecuencia, especialmente por la noche, la sensación de que tiene que orinar inmediatamente, dificultad para comenzar a orinar, un chorro de orina débil o interrumpido, o un sentimiento que no puede vaciar completamente la vejiga.

En algunos hombres, la HPB puede provocar problemas graves, como las infecciones del tracto urinario, incapacidad repentina para orinar, así como la necesidad de cirugía. Por esta razón, un hombre con síntomas de la HPB debe ver a su médico.

¿Qué debo saber antes de tomar PROSCAR?

¿Quién no debe tomar PROSCAR?

No tome PROSCAR si usted piensa que usted es alérgico a cualquiera de sus ingredientes.

La condición para la cual se indica PROSCAR sólo se produce en los hombres. Las mujeres y los niños no deben tomar PROSCAR.

¿Qué le debería decir a mi médico antes de tomar PROSCAR?

Dígale a su médico acerca de cualquier problema médico que tenga o haya tenido, y sobre cualquier alergia.

¿Qué debo saber antes de tomar PROSCAR?

La HPB se desarrolla durante un largo período de tiempo. Algunos pacientes muestran mejoría precoz de los síntomas, pero es posible que tenga que tomar PROSCAR durante al menos seis meses para ver si mejora sus síntomas. Independientemente de si usted nota cualquier mejora o cambio en los síntomas, el tratamiento con PROSCAR puede reducir el riesgo de sufrir una incapacidad repentina para

Merck Sharp & Dohme (Argentina) S.A.

 José Nerone
 Quirómano

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldemul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436



7587

orinar y la necesidad de cirugía. Usted debe visitar a su médico regularmente para chequeos periódicos y para la evaluación de su progreso.

Si bien la HPB no es cáncer y no conduce al cáncer, las dos condiciones pueden existir al mismo tiempo. Sólo un médico puede evaluar sus síntomas y sus posibles causas.

PROSCAR puede afectar a una prueba de sangre llamada PSA. Si usted realiza una prueba de PSA, informe a su médico de que está tomando PROSCAR.

¿Qué otras precauciones debo tomar?

PROSCAR es para el tratamiento de la HBP solamente en los hombres. Las mujeres que están o pudieran estar embarazadas no deben utilizar PROSCAR. Tampoco deben manipular comprimidos aplastados o rotos de PROSCAR. Si el ingrediente activo de PROSCAR se absorbe después de su uso oral o por la piel de una mujer que está embarazada de un bebé varón, puede hacer que el bebé varón nazca con anomalías de los órganos sexuales. Si una mujer embarazada entra en contacto con el ingrediente activo de PROSCAR, debe consultarse a un médico. Los comprimidos de PROSCAR están recubiertos, e impiden el contacto con el ingrediente activo durante la manipulación normal, siempre que los comprimidos no estén rotos ni aplastados.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Uso en el embarazo

PROSCAR es para uso exclusivo en los hombres.

¿Puedo tomar PROSCAR con otros medicamentos?

PROSCAR generalmente no interfiere con otros medicamentos. Sin embargo, siempre debe informar a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o piensa tomar, incluidos los adquiridos sin receta.

¿Puedo conducir o utilizar máquinas durante el uso de PROSCAR?

PROSCAR no debería afectar su capacidad de conducir u operar maquinarias.

¿Cómo debo tomar PROSCAR?

Tome un comprimido de PROSCAR cada día, con o sin comida. Siga el consejo de su médico.

Recuerde que tuvieron que pasar muchos años para su próstata crezca lo suficiente como para causar síntomas. PROSCAR puede tratar sus síntomas y controlar la enfermedad sólo si continúa tomándolo en el largo plazo.

Su médico puede prescribir PROSCAR junto con otro medicamento, llamado doxazosina, para ayudarle a controlar mejor su HPB.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Neroni
DIRECTOR TÉCNICO

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436



¿Qué debo hacer en caso de una sobredosis?

Si toma demasiados comprimidos, póngase en contacto con su médico inmediatamente. 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 - 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

¿Qué debo hacer si me olvido de una dosis?

Trate de tomar PROSCAR como su médico le ha recetado. Sin embargo, si olvida tomar una dosis, no tome una extra. Simplemente tome el comprimido siguiente como de costumbre.

¿Qué efectos adversos puede tener PROSCAR?

Al igual que cualquier medicamento, PROSCAR puede tener efectos imprevistos o indeseables, llamados efectos adversos. Estos son poco comunes y no afectan a la mayoría de los hombres. Los efectos adversos debidos a PROSCAR pueden incluir impotencia (incapacidad para tener una erección) o menos deseo de tener sexo. Algunos hombres pueden tener cambios o problemas con la eyaculación, tales como una disminución en la cantidad de semen durante el sexo. Esta disminución en la cantidad de semen no parece interferir con la función sexual normal. En algunos casos, estos efectos adversos desaparecieron cuando el paciente continuó tomando PROSCAR. Si los síntomas persisten, suelen resolverse al discontinuar PROSCAR.

Además, algunos hombres pueden tener hinchazón y / o sensibilidad de las mamas.

Algunos hombres también han informado de lo siguiente:

- Reacciones alérgicas tales como erupción cutánea, picazón, urticaria e hinchazón de los labios, la lengua, la garganta y la cara.
- Dolor testicular.
- Incapacidad de tener una erección que continuó después de la suspensión del medicamento.
- Problemas con la eyaculación que continuó después de suspender la medicación.
- infertilidad masculina y / o la mala calidad del semen. Se ha reportado la mejoría en la calidad del semen después de suspender el medicamento.
- Depresión.
- Disminución en el deseo sexual que continuó después de la suspensión del medicamento
- En casos raros, cáncer de mama masculino.

Debe informar inmediatamente a su médico cualquier cambio en sus senos, como bultos, dolor o secreción del pezón. Comuníquelo a su médico o farmacéutico inmediatamente acerca de estos u otros síntomas inusuales.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
 Aportador

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

7 5 6 1 7



¿Cómo puedo saber más acerca de PROSCAR y la BPH?

No toda la información sobre el medicamento está impresa aquí. Si después de leer este folleto tiene alguna pregunta o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico, que cuenta con información más detallada sobre este producto y la BPH.

¿Cuánto tiempo puedo guardar mi medicamento?

No use este medicamento después de la fecha que se indica en el envase.

¿Cómo debo guardar PROSCAR?

PROSCAR debe mantenerse en un lugar seco y protegido de la luz. Mantenga PROSCAR en el envase original y mantenga el envase bien cerrado.

¿Cuándo fue revisado por última vez este prospecto?

Este prospecto fue revisado por última vez el

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"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 41.649

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.

Importado y Comercializado por:

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Química de Puerto Rico Ltd.

Road 2, Km 60.3, Sabana Hoyos, Arecibo, PR 0068. Puerto Rico, Estados Unidos de Norteamérica.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc
José Nerone
41.6649

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436