



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

DISPOSICIÓN N° 0120

BUENOS AIRES, 07 ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020243-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto DARIC / FINASTERIDE, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5 mg, autorizado por el Certificado N° 44.018.

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 86 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.

5

6



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

DISPOSICIÓN N° **0120**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 20 a 40, desglosando de fojas 20 a 26, para la Especialidad Medicinal denominada DARIC / FINASTERIDE, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.018 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° 1-0047-0000-020243-12-1

DISPOSICIÓN N° **0120**

nc

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

0120



PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

DARIC FINASTERIDE Comprimidos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido contiene: Finasteride 5 mg.
Excipientes: polietilenglicol 4000 5,50 mg; lactosa monohidrato 104,20 mg; glicolato sódico de almidón 4,00 mg; lauril sulfato de sodio 5,10 mg; hidroxipropilcelulosa LH 11 26,20 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 2,00 mg; hidroxipropilcelulosa 2,00 mg; polietilenglicol 400 1,25 mg; polietilenglicol 4000 1,00 mg; dióxido de titanio 2,25 mg; talco 1,50 mg.

Acción terapéutica

Inhibidor de la enzima 5 α -reductasa.
Código ATC: G04CB01.

Indicaciones

DARIC está indicado en el tratamiento y control de la hiperplasia prostática benigna (HPB) en pacientes con aumento del tamaño prostático:
- Produce una reducción del agrandamiento prostático, mejora el flujo urinario y mejora los síntomas asociados a la HPB.
- Reduce la incidencia de retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía incluyendo la resección transuretral de la próstata (RTUP) y prostatectomía.

Propiedades farmacológicas

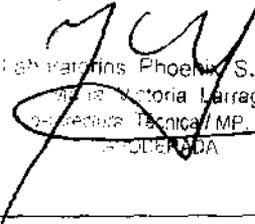
Acción farmacológica

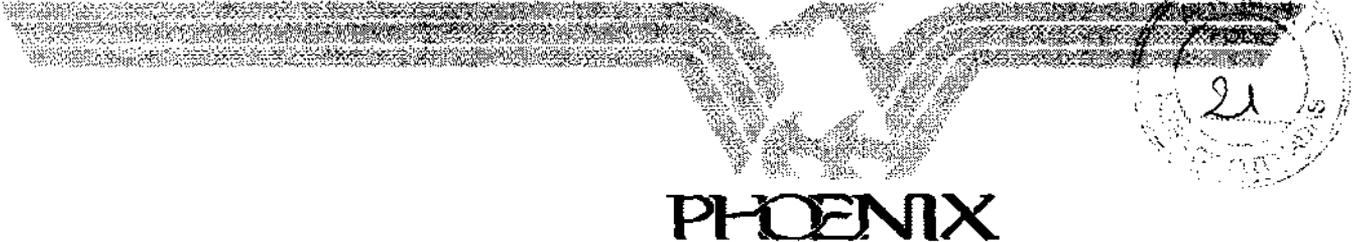
Finasteride es un inhibidor competitivo de la 5 α -reductasa humana, una enzima intracelular que metaboliza la testosterona en un andrógeno más potente, la dihidrotestosterona (DHT). En la hipertrofia prostática benigna (HPB), el aumento de la glándula prostática depende de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona dentro de la próstata. Finasteride es altamente efectivo en la reducción de los niveles de DHT intraprostática y circulante. Finasteride no tiene afinidad por los receptores androgénicos. En estudios clínicos sobre pacientes con síntomas moderados a severos de HPB, con evidencia de un agrandamiento prostático en el tacto rectal y con un bajo volumen urinario residual, el finasteride reduce la incidencia de retención urinaria leve de 7/100 a 3/100 por más de 4 años y la necesidad de cirugía (RTUP o Prostatectomía) de 10/100 a 5/100. Esta reducción está asociada a una mejoría de 2 puntos en la clasificación sintomática de QUASI-AUA (rango 0-34), una disminución sustancial de aproximadamente el 20% en el volumen prostático y un aumento sustancial en la tasa del flujo urinario.

Farmacocinética

Absorción:

En relación con una dosis de referencia intravenosa, la biodisponibilidad oral de finasteride es del 80% aproximadamente y no es afectada por la comidas. Las concentraciones plasmáticas máximas


Industria Phoenix S.A.I.C.F.
Calle Victoria Larraque
Calle Pedraza Técnica / MP. 15571
BUENOS AIRES



PHOENIX

se alcanzan aproximadamente dentro de las dos horas luego de la dosis y la absorción es completa dentro de las 6 – 8 horas. La unión a proteínas es del 93% aproximadamente.

Distribución:

El clearance plasmático y el volumen de distribución es de aproximadamente 165 ml/min y 76 l, respectivamente.

Metabolismo:

Se identificaron dos metabolitos, los cuales poseen solamente una pequeña fracción de la actividad 5 α -reductasa tipo II sobre el finasteride.

Eliminación:

Después de una dosis oral de finasteride marcado con ¹⁴C en hombres, el 39% de la dosis se excreta en forma de metabolito por orina (prácticamente ningún fármaco se excreta inalterado en la orina) y un 57% de la dosis total lo hace por las heces.

Características en grupos especiales de pacientes:

En pacientes ancianos, la tasa de eliminación de finasteride está algo disminuida. La vida media se prolonga de una vida media promedio de aproximadamente 6 horas en individuos entre 18 a 60 años, a 8 horas en individuos mayores a 70 años. Esto no tiene significancia clínica y no garantiza una disminución de la dosis.

En pacientes con deterioro renal crónico, cuyo clearance de creatinina osciló entre 9 a 55 ml/min, la disposición de una dosis única de finasteride marcado con ¹⁴C no fue diferente a la de voluntarios sanos. La unión a proteínas tampoco difirió en pacientes con deterioro de la función renal. Una porción de los metabolitos que normalmente se excretan por vía renal se excretó en las heces. Por consiguiente, parece que incrementa la excreción fecal proporcional a la disminución de la excreción urinaria de metabolitos. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes no dializados con deterioro renal.

No hay información disponible en pacientes con insuficiencia hepática.

Se ha demostrado que finasteride atraviesa la barrera hematoencefálica. Pequeñas cantidades de finasteride han sido recuperadas en el fluido seminal de pacientes bajo tratamiento.

Posología y modo de administración

La dosis recomendada en adultos es de un comprimido de 5 mg por día, administrado con o sin alimentos.

DARIC puede ser administrado solo o en combinación con el alfa bloqueante doxazosina.

Si bien puede observarse una mejoría temprana de los síntomas, puede ser necesario un tratamiento de por lo menos 6 meses, para evaluar si se ha logrado una respuesta beneficiosa. Por lo tanto, el tratamiento debe ser prolongado.

No se requiere un ajuste de dosis en ancianos o en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (clearance de creatinina tan bajo como 9 ml/min).

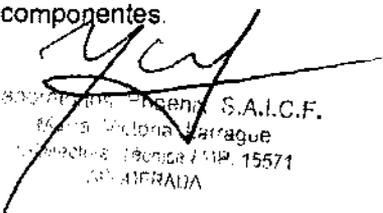
No hay información disponible en pacientes con insuficiencia hepática.

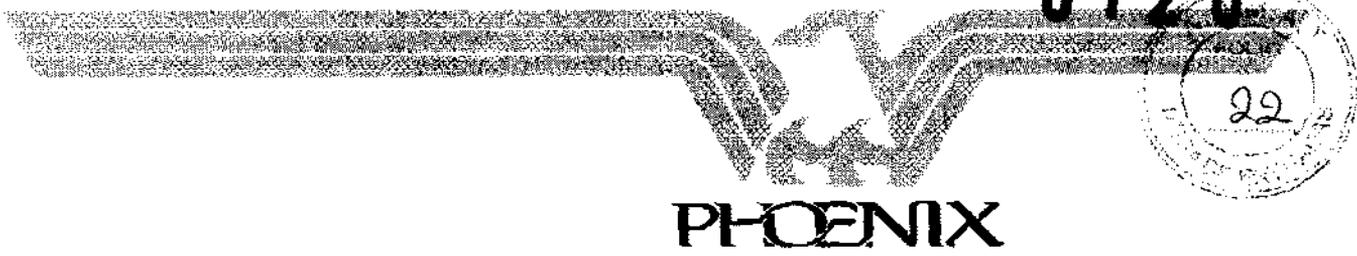
DARIC está contraindicado en niños.

DARIC no está indicado en mujeres.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Calle Victoria Barrague
 Carretera Técnica #118, 15571
 GUAYMARADA



PHOENIX

Embarazo. Uso en mujeres que estén o pudieran quedar embarazadas.
Finasteride no está indicado en mujeres o niños.

Advertencias y precauciones

Para evitar las complicaciones de uropatía obstructiva es importante que los pacientes con alto volumen residual y/o flujo urinario severamente disminuido sean cuidadosamente monitoreados, ya que en estos casos se debe considerar la posibilidad de una cirugía.

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

Los comprimidos contienen monohidrato de lactosa. Los pacientes con alguna de las siguientes deficiencias genéticas no deben tomar esta medicación: intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o mal absorción de glucosa-galactosa.

Efectos sobre PSA y la detección del cáncer de próstata

No se han demostrado aún beneficios clínicos en pacientes con cáncer prostático tratados con finasteride. Los pacientes con HPB y niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) fueron monitoreados, en estudios clínicos controlados, con PSAs y biopsias prostáticas seriadas. En estos estudios de la HPB, finasteride no pareció alterar la tasa de detección del cáncer de próstata, ni producir diferencias significativas en la incidencia total del cáncer de próstata en pacientes tratados con finasteride en comparación con placebo.

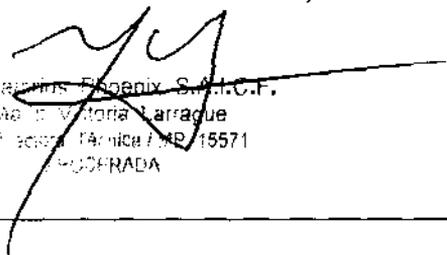
Se recomienda realizar tacto rectal y otras evaluaciones propias para detectar el cáncer de próstata antes del inicio de la terapia con finasteride y posteriormente en forma periódica.

Los niveles de PSA son también utilizados en la detección del cáncer prostático. Generalmente, valores de PSA >10 ng/ml (Hybritech) obligan a hacer otras evaluaciones y considerar la realización de una biopsia. Para niveles de PSA entre 4 a 10 ng/ml se recomiendan otras evaluaciones. Existe una considerable superposición de los niveles de PSA entre hombres con o sin cáncer prostático. Por lo tanto, en hombres con HPB, los valores dentro del rango normal de referencia no descartan el cáncer de próstata, independientemente del tratamiento con finasteride. Un PSA basal < 4 ng/ml no excluye el cáncer de próstata.

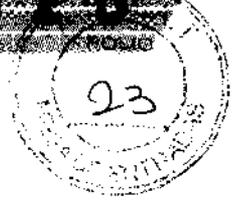
El finasteride produce un descenso de las concentraciones plasmáticas de PSA de aproximadamente un 50% en pacientes con HPB, incluso en pacientes con cáncer de próstata. Este descenso en las concentraciones plasmáticas de PSA en pacientes con HPB tratados con finasteride debe ser considerado al evaluar los datos de PSA y no descartar el cáncer de próstata concomitante. Este descenso es previsible en toda la gama de valores de PSA, aunque puede variar en cada paciente. El análisis de valores de PSA de más de 3000 pacientes en un estudio de seguridad y eficacia de larga duración (PLESS) de 4 años, doble ciego, controlado con placebo, confirmó que en los pacientes tratados con finasteride por 6 meses o más, los valores de PSA deben duplicarse para comparar con los rangos normales en hombres no tratados. Este ajuste permite preservar la sensibilidad y especificidad de la prueba de PSA y mantener su capacidad de detectar cáncer de próstata.

Cualquier incremento sostenido en los niveles de PSA en pacientes tratados con finasteride debe ser cuidadosamente evaluado, incluyendo la consideración de incumplimiento del tratamiento con finasteride.

Finasteride no disminuye significativamente el PSA libre porcentual. La relación entre el PSA libre/total se mantiene constante a pesar de estar bajo la influencia de finasteride. Cuando el PSA libre porcentual es usado para complementar la detección del cáncer prostático no es necesario un ajuste a su valor.



Compañía Phoenix S.A.S.C.F.
Calle Victoria Larraque
Calle 14, Barrio La Florida, 15571
GUATEMALA



PHOENIX

Interacciones medicamentosas

No se identificó ninguna interacción de importancia clínica con otras drogas. Finasteride no parece afectar de forma significativa el sistema enzimático del citocromo P450 3A4, donde es principalmente metabolizado. A pesar de que el riesgo de que finasteride afecte la farmacocinética de otras drogas es estimadamente bajo, es probable que inductores e inhibidores del citocromo P450 3A4 puedan afectar las concentraciones plasmáticas de finasteride. Sin embargo, según los márgenes de seguridad establecidos, cualquier incremento debido al uso concomitante de tales inhibidores probablemente sea clínicamente poco significativo. Los compuestos que se probaron en hombres incluyeron el propranolol, digoxina, gliburida, warfarina, teofilina y antipirina, y no se encontró ninguna interacción clínicamente significativa.

Interferencias con pruebas de laboratorio

Efecto en los niveles de PSA

La concentración plasmática de PSA es correlativa con la edad del paciente y el volumen prostático, y el volumen prostático es correlativo con la edad del paciente. Cuando las determinaciones de laboratorio del PSA son evaluadas, se debe tener en cuenta que los niveles de PSA disminuyen en pacientes tratados con finasteride. En la mayoría de los pacientes, en el primer mes de terapia, se produce un rápido descenso en los niveles de PSA, luego de un tiempo estos niveles se estabilizan en un nuevo nivel basal. Los valores de PSA posteriores al tratamiento, se aproximan a la mitad de los valores obtenidos previos a iniciar el tratamiento. Por lo tanto, en los pacientes típicos tratados con finasteride por 6 meses o más, los valores de PSA deben duplicarse para la comparación con los rangos normales en hombres no tratados.

Datos preclínicos de seguridad

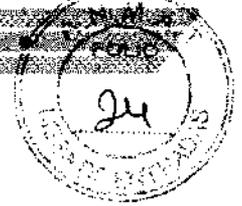
Los datos preclínicos no revelan peligros especiales para el ser humano sobre la base de los estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios de toxicología reproductiva realizados en ratas macho demostraron reducción del peso de la próstata y de las vesículas seminales, reducción de la secreción de las glándulas genitales accesorias y menor índice de fertilidad (a causa del efecto farmacológico primario del finasteride). La relevancia clínica de estas observaciones es poco clara.

Al igual que como sucede con otros inhibidores de la 5 α -reductasa, se ha observado la feminización de los fetos de ratas macho a causa de la administración de finasteride durante la gestación. La administración intravenosa de finasteride a monas Rhesus preñadas en dosis de hasta 800 ng/día durante todo el período de desarrollo embrionario no produjo anomalías en los fetos macho. Esta dosis es aproximadamente 60 a 120 veces mayor que la cantidad estimada en el semen de un hombre que ha tomado 5 mg de finasteride y a la cual podría estar expuesta una mujer a través del semen. Para confirmar la relevancia del modelo Rhesus para el desarrollo fetal humano, la administración de finasteride oral en una dosis de 2 mg/kg/día [la exposición sistémica (Área Bajo la Curva) de los monos fue levemente superior (3x) que la de los hombres que tomaron 5 mg de finasteride o, aproximadamente 1 a 2 millones de veces la cantidad estimada de finasteride en el semen] a monas preñadas produjo anomalías en los genitales externos de los fetos macho. No se observaron otras anomalías en los fetos macho ni anomalías relacionadas con el finasteride en los fetos hembra con ninguna dosis.

Cáncer de mama en hombres

Durante ensayos clínicos y luego de la comercialización se han reportado, en hombres que consumen 5 mg de finasteride, casos de cáncer de mama. Los médicos deben indicar a sus

Investigaciones Phoenix S.A.I.C.F.
Calle 13, Zona Industrial, Barragán
Carretera Toluca-IMP, 15571
APÉNDICE



PHOENIX

pacientes que informen inmediatamente cualquier cambio en los tejidos mamarios tales como bultos, dolor, ginecomastia o secreción por el pezón.

Embarazo

El uso de finasteride está contraindicado en mujeres que estén o puedan quedar embarazadas.

Debido a la capacidad inhibitoria de la 5 α -reductasa tipo II para inhibir la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, esta droga puede causar anomalías en los genitales externos de un feto masculino cuando se administra en una mujer embarazada.

En estudios de desarrollo en animales, se observó el desarrollo de hipospadias dependiente de la dosis en las crías macho de ratas preñadas a las que se administraron dosis de 100 mcg/kg/día a 100 mg/kg/día, con una incidencia del 3,6% al 100%. Asimismo, las ratas preñadas tuvieron crías macho con menor peso de la próstata y de las vesículas seminales, separación prepucial tardía, desarrollo transitorio de tetillas y menor distancia anogenital cuando recibieron dosis de finasteride inferiores a la dosis recomendada para el ser humano. El periodo crítico durante el cual pueden producirse estos efectos en las ratas fue definido entre los días 16-17 de la gestación.

Los cambios descritos son los efectos farmacológicos esperados de los inhibidores de la 5 α -reductasa tipo II. Muchos de estos cambios, como la hipospadias, observados en ratas macho expuestas a finasteride *in útero*, son similares a los reportados en lactantes de sexo masculino con deficiencia genética de la enzima 5 α -reductasa tipo II. Por esta razón es que finasteride está contraindicada en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.

Ningún efecto fue observado en las crías hembras expuestas a cualquier dosis de finasteride *in útero*.

Los comprimidos triturados o rotos no deberán ser manipulados por mujeres embarazadas o con posibilidades de embarazarse, porque existe el riesgo de absorción y el riesgo potencial subsecuente en los fetos masculinos. Los comprimidos son recubiertos y previenen el contacto con el principio activo durante el manipuleo normal, siempre y cuando no estén triturados o rotos.

Se han recuperado pequeñas cantidades de finasteride en el semen de pacientes que recibieron una dosis diaria de 5 mg. No se conoce si el feto de sexo masculino puede verse afectado si la madre estuvo en contacto con el semen de un paciente que haya comenzado un tratamiento con finasteride. Cuando la pareja sexual del paciente está o pueda quedar embarazada, se recomienda al paciente minimizar la exposición de la pareja al semen.

Lactancia

No está indicado el uso de finasteride en mujeres.

Se desconoce si finasteride se excreta en la leche materna.

Uso en pediatría

El uso de finasteride no está indicado en niños.

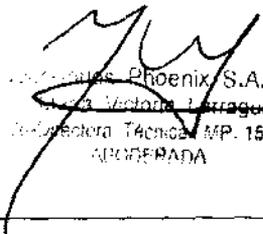
La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

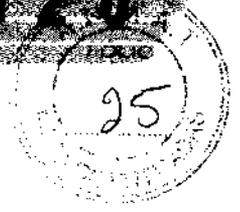
Uso en insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de finasteride no ha sido estudiado.

Efectos en la habilidad para manejar y utilizar maquinarias

No hay información que sugiera que finasteride afecta la habilidad para manejar y utilizar maquinarias.


 Phoenix S.A.I.C.F.
 Calle Victoria 1, Itague
 Colegiatura Técnica MP. 16571
 ALBERADA



PHOENIX

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son impotencia y disminución de la libido. Estas reacciones adversas ocurren en el inicio de la terapia y se resuelven con la continuidad del tratamiento en la mayoría de los pacientes.

Las reacciones adversas informadas durante los ensayos clínicos y/o poscomercialización, están descritas en la tabla siguiente.

La frecuencia de las reacciones adversas se determinó de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); desconocida (no puede ser estimado con la información disponible).

La frecuencia de reacciones adversas informadas durante la poscomercialización no puede ser tomada en cuenta ya que provino de informes espontáneos.

Órgano o sistema	Frecuencia de las reacciones adversas
Investigaciones	Frecuente: disminución del volumen del eyaculado.
Trastornos cardíacos	Desconocida: palpitaciones.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente: rash. Desconocida: prurito, urticaria.
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida: reacciones de hipersensibilidad incluyendo hinchazón de labios y rostro.
Trastornos hepatobiliares	Desconocida: aumento de las enzimas hepáticas.
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Frecuente: impotencia. Poco frecuente: desórdenes de eyaculación, sensibilidad mamaria, ginecomastia. Desconocido: dolor testicular.
Trastornos psiquiátricos	Frecuente: disminución de la libido.

Además se informó, en ensayos clínicos y en la poscomercialización: cáncer de mama en hombres (ver *Advertencias y precauciones*).

En estudios poscomercialización 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.

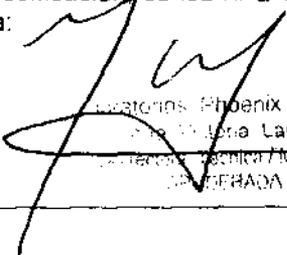
Resultados de pruebas de laboratorio:

Cuando se realiza la evaluación del valor de PSA, debe tenerse en consideración que los niveles de PSA disminuyen en pacientes que están siendo tratados con finasteride (ver *Advertencias y precauciones*).

Sobredosificación

No está recomendado un tratamiento específico para la sobredosis con finasteride. En pacientes que han recibido dosis únicas de hasta 400 mg y dosis múltiples de finasteride de hasta 80 mg/día por tres meses no se observaron efectos adversos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Calle 10, Jona Larrague
 Montevideo, Uruguay / Telf. 15571
 DISTRIBUIDORA

