



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

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

DISPOSICIÓN Nº

3751

BUENOS AIRES, **13 JUN 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023435-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INVESTI FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TRICOPACK / FINASTERIDE - MINOXIDIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, FINASTERIDE 1 mg, aprobada por Certificado Nº 47.495 y SOLUCIÓN TOPICA, MINOXIDIL 5%; aprobada por Certificado Nº 46.651.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

U
M A



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

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

DISPOSICIÓN N° 3751

Que a fojas 84 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

§, ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRICOPACK / FINASTERIDE - MINOXIDIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, FINASTERIDE 1 mg, aprobada por Certificado N° 47.495 y Disposición N° 7298/98 y SOLUCIÓN TOPICA, MINOXIDIL 5%; aprobada por Certificado N° 46.651, propiedad de la firma INVESTI FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 39 a 71.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5627/02, los prospectos autorizados por las fojas 39 a 49, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

M FR



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

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

DISPOSICIÓN N° **3751**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nros.: 47.495 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.651 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

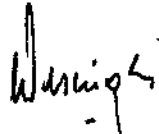
ARTICULO 5º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-023435-12-2

DISPOSICIÓN N°

js

3751


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





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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3751**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.495 y de acuerdo a lo solicitado por la firma INVESTI FARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRICOPACK / FINASTERIDE - MINOXIDIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, FINASTERIDE 1 mg, aprobada por Certificado N° 47.495 y Disposición N° 7298/98 y SOLUCIÓN TOPICA, MINOXIDIL 5%; aprobada por Certificado N° 46.651.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7298/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001456-98-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5627/02.-	Prospectos de fs. 39 a 71, corresponde desglosar de fs. 39 a 49.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

M
M
RD



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma INVESTI FARMA S.A., Titular de los Certificados de Autorización
Nros.: 47.495 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....,del mes de..... **13 JUN 2013**

Expediente N° 1-0047-0000-023435-12-2

DISPOSICIÓN N°

js

37517

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

①

PR R



ORIGINAL



37511

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

TRICOPACK
FINASTERIDE 1mg
Comprimidos recubiertos

MINOXIDIL 5%
Solución tópica – Uso externo

USO EXCLUSIVO PARA HOMBRE

FORMULAS

Cada comprimido recubierto contiene: Finasteride 1,00 mg. Excipientes: Celulosa cristalina 50,00 mg; Polivinilpirrolidona 3,20 mg; Lauril sulfato de sodio 1,83 mg; Estearato de magnesio 1,00 mg; Dióxido de titanio 1,64 mg; Methocel 5,00 mg; Polietilenglicol 6000 3,00 mg; Lactosa c.s.p. 100,00 mg.

Cada 100 ml de solución tópica contiene: Minoxidil 5,00 g. Excipientes: Propilenglicol 50,00 ml; Alcohol etílico 30,00 ml; Butilhidroxitolueno 50,00 mg; EDTA disódico 40,00 mg; Metabisulfito de sodio 100,00 mg; Agua destilada c.s.p. 100,00 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antialopécico androgenético. Estimulante del crecimiento capilar. —

INDICACIONES

Finasteride: está indicado para el tratamiento de pérdida de cabello con patrón masculino (alopecia androgenética) SOLO EN HOMBRES. La eficacia y seguridad fueron demostradas en hombres entre 18 y 41 años de edad con pérdida de cabello leve a moderada en el vértice y la zona anterior al medio del cuero cabelludo. La eficacia en la recesión bilateral, no ha sido establecida.

No está indicado en mujeres y niños.

Minoxidil: está indicado para el crecimiento del pelo en la coronilla del cuero cabelludo (vértice), en alopecia androgenética. No está destinado a la calvicie frontal o entradas laterales.

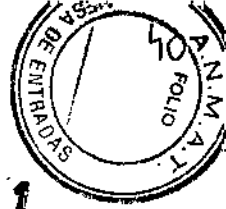
M R

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

ORIGINAL

3751



INVESTI

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Finasteride: es un inhibidor competitivo y específico de la 5 alfa reductasa tipo II, una enzima intracelular que convierte la testosterona andrógena en dihidrotetosterona (DHT). En ratas, ratones, monos y humanos se encuentran 2 isoenzimas: tipo I y tipo II. Cada una de estas isoenzimas se expresa en forma diferencial en los tejidos y en las etapas de desarrollo. En los humanos, la 5 alfa reductasa tipo I predomina en las glándulas sebáceas de la mayoría de las regiones de la piel, incluyendo cuero cabelludo e hígado; la 5 alfa reductasa tipo II, es responsable de aproximadamente un tercio de la DHT circulante. La isoenzima 5 alfa reductasa tipo II, se encuentra principalmente en la próstata, en los vasos seminales, epidídimo y folículos pilosos, así como en el hígado y es responsable de los dos tercios de la DHT circulante.

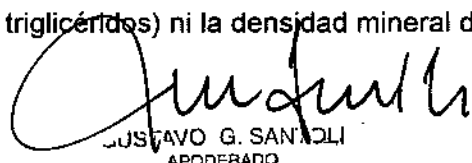
En los seres humanos, el mecanismo de acción del Finasteride se basa en la inhibición preferencial de la isoenzima del tipo II.

Utilizando tejido nativo (cuero cabelludo y próstata), se realizaron estudios de unión in vitro para examinar el potencial de Finasteride para inhibir ambas isoenzimas, y revelaron una selectividad mayor para la 5 alfa reductasa tipo II en humanos. Para ambas isoenzimas, la inhibición de Finasteride es acompañada por reducción del inhibidor a dihidrofinasteride y formación inducida por NADP+. El recambio para el complejo de la enzima es lento (t ½ aproximadamente 30 días para el complejo de enzimas tipo II y 14 días para el complejo de tipo I).

Finasteride no posee afinidad para el receptor andrógeno y no posee efectos androgénicos, estrogénicos, ni progestacionales. La inhibición de la 5 alfa reductasa tipo II bloquea la conversión periférica de testosterona a DHT, lo que resulta en una disminución importante en las concentraciones de HT en suero y en tejidos. Finasteride produce una rápida reducción de la concentración de DHT en suero, alcanzando una supresión del 65% dentro de las 24 horas de la administración oral con un comprimido de 1 mg.

En los hombres con pérdida de cabello con patrón masculino (alopecia androgenética), el cuero cabelludo que se va quedando calvo contiene folículos pilosos miniaturizados y cantidades incrementadas de DHT, comparado con un cuero cabelludo con cabello. La administración de Finasteride reduce las concentraciones de DHT en cuero cabelludo y suero de estos hombres. Las contribuciones relativas de estas reducciones a los efectos del tratamiento con Finasteride no han sido definitivas. Mediante este mecanismo, Finasteride parece interrumpir un factor clave en el desarrollo de la alopecia androgenética en los pacientes con una predisposición genética.

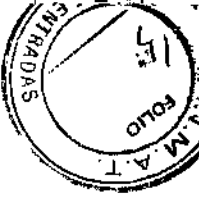
Finasteride no tuvo efecto alguno sobre los niveles de circulación de cortisol, ni sobre la hormona estimulante de tiroides o tirosina, no afectó el perfil de los lípidos plasmáticos (colesterol total, lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos) ni la densidad mineral de los huesos.


JUSTO G. SANTOLI
APODERADO

INVESTI FARMACIA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

M TP

ORIGINAL



375/11



En estudios con Finasteride, no se detectaron cambios significativos en la hormona luteinizante (LH) ni en la hormona estimulante de los folículos (FSH).

En voluntarios sanos, el tratamiento con Finasterida no alteró la respuesta de LH y FSH a la hormona liberadora de gonadotrofinas, lo que indica que el eje hipotalámico-pituitario-testicular no se ve afectado. Los niveles medios de circulación de testosterona y estradiol se vieron afectados en aproximadamente un 15% si se lo compara con la línea de base, pero permanecieron dentro del rango fisiológico.

Minoxidil: estimula el crecimiento capilar en individuos con alopecia androgenética. El mecanismo de acción no ha sido aun totalmente dilucidado, pero se acepta que posiblemente incremente el flujo sanguíneo como resultado de la inducción de vasodilatación, estimulando así los folículos pilosas para pasar de una fase telógena (reposo) a una fase anágena (crecimiento activo).

El comienzo de la acción suele observarse luego de 4 meses de iniciado el tratamiento, con un aumento progresivo del efecto hasta el primer año, a partir del cual se produce una estabilización.

Farmacocinética

Finasteride: luego de una dosis oral de 14 C – Finasteride en el hombre, un promedio del 39% de la dosis es eliminada por orina en forma de metabolitos, un 57% se elimina por materia fecal. El compuesto más importante aislado en la orina fue el metabolito de ácido monocarboxilo, virtualmente, no se recuperó droga sin modificación. El metabolito monohidroxilado de cadena lateral t-butilo ha sido aislado del plasma. Estos metabolitos no poseían más de una 20% de la actividad inhibitoria de la 5 alfa-reductasa de Finasteride.

La biodisponibilidad de Finasteride no es afectada por los alimentos.

Aproximadamente un 90% de Finasteride circulante está ligado a proteínas plasmáticas.

Se ha descubierto que Finasteride cruza la barrera hematoencefálica.

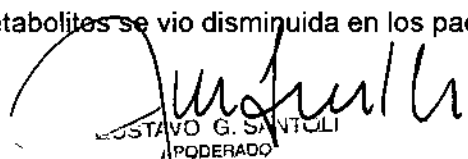
En un gran porcentaje de hombres no puede detectarse niveles importantes de Finasteride en semen. El índice de eliminación de Finasteride disminuye algo con la edad. La vida media terminal promedio es de aproximadamente 5-6 horas en los hombres de 18-60 años de edad, y de 8 horas en los hombres mayores de 70. Estos resultados no tienen importancia clínica y no se garantiza una reducción de la dosis de los hombres de edad.

No se necesita un ajuste en la dosis administrada a pacientes con insuficiencia renal.

En los pacientes con problemas renales crónicos, la máxima concentración plasmática, la vida media y la unión a proteínas, luego de una sola dosis de 14 C – Finasteride, fueron similares a los obtenidos en voluntarios sanos.

La eliminación en orina de los metabolitos se vio disminuida en los pacientes con insuficiencia renal.

MR


GUSTAVO G. SANTOLI
PODERADO

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

ORIGINAL



37511



Esta disminución se asoció con un aumento en la eliminación fecal de los metabolitos. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos, fueron significativamente más altas en los pacientes con insuficiencia renal.

Además Finasteride ha sido bien tolerado en los hombres con función renal normal que recibían hasta 80 mg/día durante 12 semanas, donde la exposición de estos pacientes a los metabolitos, sería presumiblemente más alta.

Minoxidil: el porcentaje promedio de absorción de una dosis estándar aplicada, se ha calculado en 1,4%, el mismo puede incrementarse si se coloca la solución sobre la piel inflamada. El 95% de lo absorbido es eliminado por riñón dentro de los cuatro días posteriores a la aplicación.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Finasteride: la dosis recomendada es de 1 mg, 1 comprimido recubierto una vez al día. Puede administrarse con o sin alimentos.

En general, el uso diario durante tres o más meses resulta necesario antes de poder observar algún beneficio. Se recomienda el uso continuado para mantener esos beneficios. La anulación del tratamiento lleva a la anulación del efecto dentro de los 12 meses.

Minoxidil: aplicar (atomizar) con el atomizador 2 veces por día, directamente sobre el cuero cabelludo, en el área de pérdida del cabello.

Utilizando más cantidad o usándolo más frecuentemente no mejoran los resultados.

No utilizar en otras partes del cuerpo.

Utilización:

- Lavar el cabello con champú a la mañana antes de una primera aplicación. Colocar la solución sobre el área afectada (con el cabello ya seco) mediante un masaje fino. Se puede repetir la aplicación por la noche.
- El tiempo necesario para el recrecimiento del cabello con Minoxidil para hombre, puede ser de dos meses con el uso de 2 veces por día; en algunos hombres pueden transcurrir al menos 4 meses para que se observen los resultados.
- La cantidad de cabello recrecido es diferente para cada persona. Minoxidil puede no actuar en todos los hombres.
- Los estudios clínicos en la mayoría de hombres blancos entre 18 y 49 años con moderado grado de pérdida de cabello, mostraron que Minoxidil 5% logró mayor recrecimiento que Minoxidil 2%

MR

JUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



3734

- Si la pérdida de cabello es importante, o se ubica en la parte frontal de la cabellera, Minoxidil puede no ser efectivo.
- El uso continuado es necesario, o la pérdida de cabello continuará nuevamente. Si no se observa crecimiento del pelo en 4 meses, detenga el tratamiento. En estudios con Minoxidil 5% no se observó recrecimiento del cabello hasta pasadas 48 semanas de tratamiento continuo en trabajos clínicos prolongados.

CONTRAINDICACIONES

Finasteride: está contraindicado en aquellos individuos que han mostrado hipersensibilidad al Finasteride o a alguno de los componentes de la fórmula; embarazo, mujeres y niños.

Minoxidil: está contraindicado en aquellos individuos que han mostrado hipersensibilidad al Minoxidil o a alguno de los componentes de la fórmula; enfermedad cardiovascular; hipertensión arterial, piel irritada, psoriasis de cuero cabelludo, embarazo, lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Finasteride: dada la capacidad de inhibir la conversión de testosterona a dihidrotetosterona, puede causar anomalías en los genitales externos de un feto masculino, si se administra a mujeres embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si el embarazo se produce mientras la mujer está tomando la droga, se deberá informar a la mujer embarazada sobre el riesgo potencial al feto masculino. En ratas hembras, dosis bajas de Finasteride administradas durante el embarazo produjeron anomalías en los genitales externos de los machos recién nacidos.

Las mujeres en edad fértil no deben manipular comprimidos de Finasteride (en especial si están molidos) por el riesgo potencial de absorción y la posibilidad de estar en el inicio de una gestación.

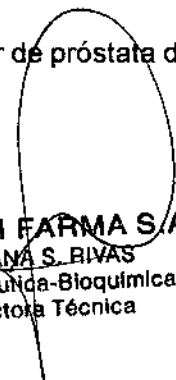
Se han detectado pequeñas cantidades de droga en el semen de pacientes en tratamiento, desconociéndose el riesgo que existe de producirse la gestación de un feto masculino.

Por estas razones, cuando un paciente está recibiendo Finasteride, se deben extremar los cuidados para evitar el embarazo o la exposición de su pareja al semen, si esta se encuentra en edad fértil.

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

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


JUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO


INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

MR

37577


INVESTI

Minoxidil: no utilizar en mujeres, puede provocar el crecimiento del pelo facial y puede ser peligroso si es utilizado durante el embarazo o la lactancia.

No utilizar si no está seguro de la causa de la pérdida de su cabello.

No utilizar en menores de 18 años (ni en bebés ni en niños).

No utilizar cuando se empleen otros medicamentos sobre el cuero cabelludo.

No utilizar cuando no tenga antecedentes familiares de pérdida de cabello.

No utilizar si tiene una pérdida desigual o súbita del cabello.

Lavar cuidadosamente las manos luego de haberse aplicado la solución.

Evitar el contacto con los ojos. En caso accidental, lavar con grandes cantidades de agua fría.

No utilizar secador de cabello para acelerar el secado del mismo luego de la aplicación de la solución.

No acostarse hasta que hayan transcurrido por lo menos 30 minutos de la aplicación, de modo de evitar que el medicamento permanezca en la almohada.

No colocar sobre la piel inflamada, erosionada o escoriada, ya que el fármaco podría absorberse en cantidad suficiente como para producir efectos sistémicos: edema local y general, pericarditis, taponamiento cardíaco, taquicardia, incremento de peso, aumento del riesgo de angina de pecho e insuficiencia cardíaca congestiva.

En pacientes de riesgo que utilicen Minoxidil deben monitorearse la presión arterial, el pulso, y el peso.

Uso externo solamente.

Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

Finasteride: no se observó evidencia de efectos tumorigénicos en un estudio de 12 meses de duración en ratas Sprague-Dawley que recibieron dosis de hasta 160 mg/kg/día en machos y de 320 mg/kg/día en hembras. Estas dosis produjeron exposición sistémica respectiva en ratas de 888 y 2.192 veces más que la observada en hombres que recibieron la dosis recomendada para humanos de 1 mg/día. En un estudio de carcinogenicidad de 19 meses de duración en ratones CD-1, se observó un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) en la incidencia de adenomas de las células de Leydig testiculares a una dosis de 250 mg/kg/día (1.824 veces la exposición humana). En ratones, una dosis de 25 mg/kg/día (184 veces la exposición humana) y en ratas a una dosis de ± 40 mg/kg/día (312 veces la exposición humana), se observó un aumento en la incidencia de hiperplasia de las células de Leydig. Se demostró una correlación positiva entre los cambios proliferativos en las células de Leydig y un aumento en los niveles de LH séricos (2-3 veces sobre el control) en ambas especies de roedores tratadas con dosis altas de Finasteride.


GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO
INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

M R

ORIGINAL



375/11

INVESTI

No se observaron en la célula de Leydig relacionados con la droga en ratas ni ratones tratados con Finasteride durante 1 año a dosis de 20 mg/kg/día y 45 mg/kg/día (240 y 2.800 veces, respectivamente, la dosis humana) ni en ratones tratados durante 19 meses a una dosis de 2,5 mg/kg/día (18,4 veces la exposición humana).

No se observó evidencia de mutagénesis en un ensayo de mutagénesis bacteriana in vitro, un ensayo de mutagénesis de células de mamíferos ni en un ensayo de elución alcalina in vitro. En un estudio de aberración cromosómica in vitro, cuando las células ováricas de los hámsters chinos fueron tratadas con altas concentraciones (450-550 μmol) de Finasteride, se observó un leve aumento de aberraciones cromosómicas. Estas concentraciones corresponden a 18.000-22.000 veces los niveles plasmáticos pico en un hombre al que se le administra una dosis total de 1 mg. Además las concentraciones utilizadas (450-550 μmol) en los estudios in vitro no se pueden alcanzar en un sistema biológico. En un ensayo de aberración cromosómicas in vitro en ratones, no se observó ningún aumento relacionado con el tratamiento de Finasteride a la dosis máxima tolerada de 250 mg/kg/día (1.824 veces la exposición humana estimada) tal como se determinó en los estudios de carcinogénesis.

En conejos machos sexualmente maduros tratados con Finasteride 80 mg/kg/día (4.344 veces la exposición humana) durante 12 semanas, no se observó ningún efecto en la fertilidad, en el recuento de espermatozoides ni en el volumen de eyaculación.

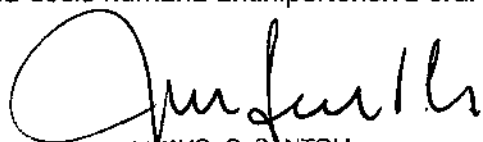
En ratas machos sexualmente maduras tratadas con Finasteride 80 mg/kg/día (488 veces la exposición humana estimada) no se observaron efectos significativos sobre la fertilidad después del tratamiento de 6 a 12 semanas; sin embargo, cuando el tratamiento se continuó hasta 24 o 30 semanas, se observó una aparente disminución de la fertilidad, fecundidad y asociada una significativa disminución en el peso de las vesículas seminales y próstata. Todos estos efectos fueron reversibles dentro de las 6 semanas de haber interrumpido el tratamiento. No se ha observado ningún efecto relacionado con la droga sobre los testículos o en la actividad de apareamiento en las ratas o conejos. Esta disminución de la fertilidad en las ratas tratadas con Finasteride es secundaria a su efecto sobre órganos sexuales accesorios (próstata y vesícula seminal) que resultan en la imposibilidad de formar enchufe seminal. El enchufe seminal resulta esencial para la fertilidad normal en ratas, pero no es relevante en el hombre.

Minoxidil: un estudio de un año de aplicación tópica de Minoxidil en ratas y conejos, no evidenció carcinogenicidad.

No se evidenció que Minoxidil sea mutagénico en el test de Salmonella (Ames), la valoración de elución de daño al ADN/alcalina o el test del micronúcleo en rata.

Hubo una proporción de concepción disminuida dosis – dependiente en ratas macho y hembra que recibieron 1 o 5 veces la máxima dosis humana antihipertensiva oral recomendada.

MF


JUSTO G. SANTOLI
APODERADO

INVESTIPARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica/Bioquímica
Directora Técnica

ORIGINAL

37517



Efectos teratogénicos


Finasteride: la administración a ratas preñadas a dosis que variaban entre 100 µg/kg/día y 100 mg/kg/día (5-5.000 veces la dosis humana recomendada de 1 mg/día) resultó en un desarrollo dependiente de la dosis, de hipospadias en 3,6 a 100% de las ratas machos nacidas. Las ratas preñadas produjeron ratones machos con peso disminuido de la próstata y de las vesículas seminales, retraso en la separación del prepucio y desarrollo transitorio de pezones cuando se les administró Finasteride > a 3 µg/kg/día (un quinto de la dosis humana recomendada de 1 mg/día). El período crítico durante el cual estos efectos pueden ser inducidos en las ratas macho, ha sido definido como los días 16 o 17 de la gestación. Los cambios arriba descritos son efectos farmacológicos esperados de las drogas que pertenecen a la clase de inhibidores de 5 alfa-reductasa tipo II y son similares a los informados en niños de sexo masculino con una deficiencia genética de 5 alfa-reductasa tipo II. No se observaron anomalías en útero en las hembras recién nacidas expuestas a cualquier dosis de Finasteride.

No se observaron anomalías en el desarrollo en la primera generación de hijos (F₁) de recién nacidos machos o hembras, resultantes del apareamiento de ratas macho tratadas con Finasteride 80 mg/kg/día (488 veces la exposición humana) con hembras no sometidas a tratamiento. La administración de Finasteride de 3 mg/kg/día (150 veces la dosis humana recomendada de 1 mg/kg/día) durante el último período de gestación y lactancia resultó en una pequeña disminución de la fertilidad en los recién nacidos machos (F₁).

No se observaron efectos en las recién nacidas hembras.

No se observaron evidencias de malformaciones en fetos de conejos expuestos a Finasteride en útero, desde los días 6 a 18 de gestación con dosis de hasta 100 mg/kg/día (5.000 veces la dosis recomendada en humanos de 1 mg/día). Sin embargo, no se esperaban efectos en los genitales masculinos ya que los conejos no estuvieron expuestos durante el período crítico de desarrollo del sistema genital.

Los efectos en útero de la exposición durante el período de desarrollo del embrión y del feto se evaluaron en monos rhesus (días de gestación 20-100), una especie más pronosticable del desarrollo humano que las ratas y conejos. La administración endovenosa a monas preñadas con dosis de hasta 800 ng/kg/día (al menos 750 veces la dosis más alta de exposición de mujeres embarazadas a Finasteride por semen de hombre que tomaban 1 mg/día) resultó en la falta de anomalías en los fetos machos. Confirmando la importancia del modelo rhesus para el desarrollo del feto humano, la administración oral de una dosis muy alta, 2 mg/kg/día, (100 veces la dosis humana recomendada de 1 mg/día o aproximadamente 12 millones de veces la exposición más alta estimada por semen de


JUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

MFP

ORIGINAL



3759



hombre que tomaban 1 mg/día) o monas preñadas resultó en anomalías en los genitales externos de los fetos machos. No se observaron otras anomalías en los fetos machos, y no se observaron anomalías relacionadas con Finasteride en los fetos hembras a ninguna dosis.

Minoxidil: con la administración oral de Minoxidil no hubo efectos teratogénicos en ratas ni conejos, pero hubo evidencia de resorción fetal aumentada en conejos, (no en ratas), a 5 veces la máxima dosis humana antihipertensiva recomendada.

Lactancia

Finasteride: Se desconoce si Finasteride se elimina a través de la leche humana.

Minoxidil: una mujer tratada con 10 mg/día de Minoxidil oral, distribuyó la droga en su leche. Se desconoce si en forma tópica tiene los mismos resultados. Sin embargo, debido al potencial efecto adverso, no se debe administrar Minoxidil tópico a mujeres lactantes.

Interacciones medicamentosas:

Finasteride: no se identificaron interacciones medicamentosas de importancia clínica. No interfiere en el metabolismo medido por el sistema enzimático del citocromo P450 de drogas como la antipirina. Tampoco interactúa con drogas tales como el propranolol, digoxina, teofilina y warfarina.

Aunque no se realizaron estudios específicos de las interacciones, dosis de 1 mg de Finasteride se utilizaron en forma concomitante en estudios clínicos con acetaminofen, alfa bloqueadores, analgésicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), anticonvulsivantes, benzodiazepinas, beta bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, nitratos cardíacos, diuréticos, antagonistas H₂, inhibidores de la reductasa (HMG – CoA), inhibidores de la sintetasa prostaglandina (NSAIDs) y quinolona; sin que se observaran evidencias de interacciones adversas de importancia clínica.

Minoxidil: los corticoides tópicos, retinoides tópicos y petrolatos tópicos incrementan la absorción de Minoxidil.

REACCIONES ADVERSAS
GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Finasteride:

Fueron informadas las siguientes reacciones clínicas adversas como posibles, probables o definitivas, relacionadas con la droga en el 1% de los pacientes tratados con Finasteride o placebo,

na

ORIGINAL



respectivamente: disminución de la libido, disfunción eréctil, problemas de eyaculación, principalmente una disminución en el volumen.

En los estudios clínicos la incidencia de sensibilidad normal, aumento de las mamas y de reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con la droga, no resultaron diferentes en los pacientes tratados con placebo.

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

Minoxidil: dermatitis, prurito, rash. Más raramente: reacciones alérgicas, aumento de alopecia, eritema de cuero cabelludo, eczema foliculitis, cefaleas, disfunción sexual y trastornos de la visión. EN caso de absorción sistémica importante: dolor torácico, palpitaciones, hipotensión, retención hidrosalina, vasodilatación, piel seca.

SOBREDOSIFICACION

Finasteride: en los estudios clínicos, dosis únicas de la droga de hasta 400 mg y dosis múltiples de hasta 80 mg/día durante 3 meses, no resultaron en reacciones adversas. Hasta que se obtengan más experiencias, no se puede recomendar ningún tratamiento específico para una sobredosis.

Minoxidil: los siguientes efectos han sido seleccionados en base a su significado clínico potencial: dolor torácico, taquicardia, hipotensión (comúnmente no sintomática), neuritis (falta de sensación u hormigueo de manos, pies o cara), retención de sodio y agua (tumefacción de manos, pies o parte inferior de las piernas), vasodilatación (rubor, cefalea).

Si se produce toxicidad sistémica como resultado de ingestión accidental o sobredosis deliberada, el tratamiento puede incluir lo siguiente: aumento de eliminación por hemodiálisis (Minoxidil y sus metabolitos son hemodializables).

Específicamente: la hipotensión puede ser tratada con angiotensina II, vasopresina o dopamina, pero estas medicaciones son recomendadas solamente si la ausencia de perfusión ocurre en un órgano vital. Se deben evitar los simpaticomiméticos, tales como noradrenalina o adrenalina, debido al riesgo de excesivo estímulo cardíaco. Se recomienda la administración de inyección intravenosa de cloruro de sodio para mantener la presión sanguínea y facilitar la formación de orina. Los pacientes de los que se sabe que la toma de sobredosis fue intencional o se la sospecha deben ser remitidos a consulta psiquiátrica.


JUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO


INVESTITI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

MFR

ORIGINAL

3751



INVESTI

Ante la eventualidad o sospecha de una intoxicación accidental, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIÓN

TRICOPACK:

Envases conteniendo blísters de Tricofarma con 30 comprimidos recubiertos y un frasco de Tricoloción con 120 ml de solución tópica.

Fecha de última revisión: .../.../...

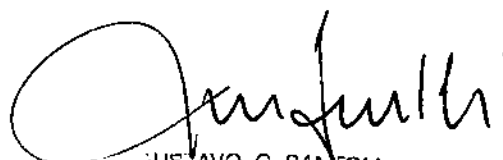
**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

INVESTI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW, Buenos Aires
Información al consumidor ☎ 0-810-333-5431

mff


GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

