



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **1776**

BUENOS AIRES, 11 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020961-10-6 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAFEDAR S.A., solicita la aprobación de una nueva presentación de venta tipo multiempaque o kit o pack con cambio de nombre y modificación de rótulos y prospectos para las Especialidades Medicinales FINASTERIDE LAFEDAR / FINASTERIDE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg, Certificado N° 54.355 y LAFEDOXIN / DOXAZOSINA MESILATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 4mg, Certificado N° 47.697.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 855/89 y 857/89 de la Ex-subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para nueva presentación en cuanto a empaque conjunto de 2 (dos) especialidades medicinales ya autorizados para la venta individualmente, con un nombre que refleje la asociación y

57

AM



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **1776**

rótulos y prospectos que incluye a los ya autorizados la posología específica para la indicación: Hiperplasia prostática benigna (HPB).

Que los proyectos de prospectos presentados se adecuan a la normativa aplicable, Ley 16463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N° 5904/96 y 2349/97.

Que a foja 64 y 65 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° 1490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

5
ARTICULO 1°. -Autorízase a la firma LAFEDAR S.A., titular de las Especialidades Medicinales denominadas FINASTERIDE LAFEDAR / FINASTERIDE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg, Certificado N° 54.355 y LAFEDOXIN / DOXAZOSINA MESILATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 4mg, Certificado N° 47.697, para su utilización la nueva presentación de venta

AM
3



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 1776

Multiempaque, Kit o Pack. que se denominará PROSDOX DUO, en Envases conteniendo: 30 comprimidos recubiertos de Finasteride por 5mg más 30 comprimidos de Doxazosina por 4mg.-

ARTICULO 2°.- Autorízase el texto del Anexo de Autorización de Modificación el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N°: 54.355 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTÍCULO 3°.-Acéptanse para el Multiempaque kit o pack los rótulos de fojas 17, 23 y 29, corresponde desglosar fs. 17, y los prospectos de fojas 18 a 22, 24 a 28 y 30 a 34, corresponde desglosar de fs. 18 a 22.

ARTICULO 4°.- Practíquense la atestación correspondiente al Certificado N° 47.697 cuando los mismos se presenten acompañados de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 5°. - Regístrese; gírese Departamento de Registro a sus efectos, Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y

57

M
AS
L



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

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

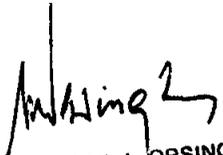
DISPOSICIÓN Nº **1776**

hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con los proyectos de rótulos prospectos protocolizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-020961-10-6

DISPOSICION Nº: **1776**

js


L. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





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

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 1776, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.355 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LAFEDAR S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: FINASTERIDE LAFEDAR / FINASTERIDE,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg.-
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0769/08 tramitado por expediente N° 1-0047-0000-003049-06-0.-

57

DATO NUEVO A AUTORIZAR	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Nueva Presentación - tipo multiempaque o kit o pack.-	Envases conteniendo: 30 comprimidos recubiertos de Finasteride por 5mg más 30 comprimidos de Doxazosina por 4mg.-
Nombre comercial.-	PROSDOX DUO.-
Rótulos y prospectos.-	Rótulos de fs. 17, 23 y 29, corresponde desglosar fs. 17. Prospectos de fs. 18 a 22, 24 a 28 y 30 a 34, corresponde desglosar de fs. 18 a 22.-



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los trabajadores"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a LAFEDAR S.A., titular del certificado de Autorización N° 54.355 en la Ciudad de Buenos Aires, a losdías, del mes1.1.MAR.2011.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-020961-10-6

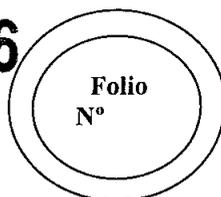
DISPOSICION N° **1776**

js

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



1776

**Proyecto de Rótulo****PROSDOX DUO****FINASTERIDE 5 MG**

Comprimidos recubiertos

DOXAZOSINA 4 MG

Comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

CONTENIDO: 60 comprimidos (30 comprimidos Finasteride + 30 comprimidos Doxazosina)**FÓRMULA:****FINASTERIDE***Cada comprimido recubierto contiene:*

Finasteride	5 mg
Celulosa microcristalina (pH 200)	15 mg
Estearato de magnesio	1,25 mg
Dióxido de titanio	1,7 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	7,2 mg
Almidón glicolato sódico	7 mg
Polietilenglicol 6000	1,25 mg
Almidón pregelatinizado	15 mg
Povidona K 30	6 mg
Docusato de sodio	0,5 mg
Lactosa monohidratada	105 mg
Laca aluminica azul brillante	0,05 mg

DOXAZOSINA*Cada comprimido contiene:*

Doxazosina (como mesilato)	4 mg
Celulosa microcristalina	200 mg
Lactosa	48 mg
Almidón de maíz	88 mg
Povidona	40 mg
Estearato de magnesio	20 mg

POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto**Conservar en lugar seco y fresco a temperatura no mayor a 30°C, en su estuche original. Evitar la exposición a la luz****Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

ESP. MED. AUT. POR EL MINISTERIO DE SALUD Certificado N°: 54.355 y 47.697

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas**LAFEDAR S.A.** Valentín Torrá 4880 –Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente
Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Proyecto de Prospecto

PROSDOX DUO

FINASTERIDE 5 MG

Comprimidos recubiertos

DOXAZOSINA 4 MG

Comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULA:

FINASTERIDE

Cada comprimido recubierto contiene:

Finasteride	5 mg
Celulosa microcristalina (pH 200)	15 mg
Estearato de magnesio	1,25 mg
Dióxido de titanio	1,7 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	7,2 mg
Almidón glicolato sódico	7 mg
Polietilenglicol 6000	1,25 mg
Almidón pregelatinizado	15 mg
Povidona K 30	6 mg
Docusato de sodio	0,5 mg
Lactosa monohidratada	105 mg
Laca aluminica azul brillante	0,05 mg

DOXAZOCINA

Cada comprimido contiene:

Doxazosina (como mesilato)	4 mg
Celulosa microcristalina	200 mg
Lactosa	48 mg
Almidón de maíz	88 mg
Povidona	40 mg
Estearato de magnesio	20 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA:

Reducción de la hiperplasia prostática benigna.



Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.



Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

INDICACIONES:

Hiperplasia prostática benigna (HPB)

PROPIEDADES:

Acción Farmacológica:

Finasteride: es un compuesto 4-azasteroide sintético, inhibidor específico de la enzima esteroide 5 α -reductasa, que convierte la testosterona en el potente andrógeno 5 α -dihidrotetosterona (DHT). No tiene afinidad alguna por el receptor androgénico.

En el hombre, una dosis simple oral de 5 mg produce una rápida reducción en las concentraciones séricas de DHT, con un efecto máximo observable horas después de la primera dosis.

La dosificación diaria de 5 mg de finasteride durante 24 meses redujo las concentraciones séricas de DHT en aproximadamente 70 %. El nivel circulatorio promedio de testosterona se incrementa en 10 %, pero permanece dentro del rango fisiológico.

Doxazosina: inhibe competitivamente a los receptores α 1-adrenérgicos. Por el bloqueo de éstos receptores a nivel de arteriolas y venas causa vasodilatación periférica, disminución de la resistencia periférica y de la tensión arterial. La disminución de la tensión arterial se observa tanto de pie como en posición supina. Los efectos de la droga sobre la tensión arterial y la frecuencia cardíaca son más pronunciados mientras el paciente se encuentra de pie. Esta droga altera además el metabolismo lipídico, con disminución de los niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL colesterol) y triglicéridos, incrementando además la relación lipoproteínas de alta densidad (HDL colesterol) / colesterol total. Se desconocen al momento las implicancias de los cambios mencionados.

Farmacocinética:

Finasteride:

Absorción: luego de su administración oral, tiene una biodisponibilidad de 60 +/- 21 %

Unión a proteínas plasmáticas: 90 %

Excreción urinaria menor al 1 %

Depuración: 2,31 +/- 0,8 ml / min kg

Volumen de distribución: 1,1 +/- 0,2 litros / kilo

Vida media: 7,3 +/- 2,5 hs.

Tiempo de concentración pico (T máx): 1 a 2 horas

Concentración plasmática pico (C máx): 37 (27 a 48) mg / ml

Doxazosina:

Absorción: luego de su administración oral, Doxazosina es bien absorbida, con una biodisponibilidad de aproximadamente 65 %.

Unión a proteínas plasmáticas: muy alta (98 a 99 %)

Biotransformación: Doxazosina es extensamente metabolizada a nivel hepático.

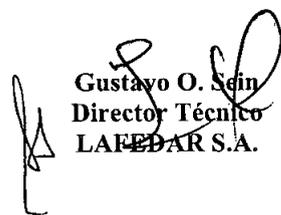
Eliminación: la mayor parte de una dosis oral es eliminada por las heces en parte sin cambio (5%) y el resto (63 a 65 %) como metabolitos. Aproximadamente 9 % es eliminado en la orina.

Vida media de eliminación: 19 a 22 horas; no parece modificarse significativamente con la edad o las alteraciones leves o moderadas de la función renal.

Comienzo de la acción: 1 a 2 horas: existe una ligera caída de la tensión arterial en la primera hora, pero el efecto hipotensor se hace aparente luego de 2 horas de su administración.

Tiempo de concentración pico (T máx): 1,5 a 3,6 horas

Concentración plasmática pico (C máx): a concentraciones de equilibrio, existe una relación lineal entre la concentración plasmática pico y la dosis de doxazosina. Seguido a una dosis de 1 mg de la droga, la concentración plasmática pico fue de 9,6 μ g / l.



Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.



Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Tiempo de efecto pico: 5 a 6 horas con una dosis única.
Duración de la acción: 24 horas con una dosis única.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN:

La dosificación será determinada por el médico. Como posología orientativa se recomienda iniciar las primeras dos semanas con medio comprimido de cada uno al día, preferiblemente antes de acostarse, luego continuar con un comprimido de cada uno.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquier componente de las formulaciones.
- Hipotensión
- Pediatría
- Embarazo. Las mujeres embarazadas o que potencialmente pueden quedar embarazadas no deben ni manipular comprimidos rotos o molidos de Finasteride por una posible absorción de la droga y el consiguiente riesgo potencial para los fetos de sexo masculino.

La relación riesgo / beneficio deberá ser cuidadosamente considerada en los siguientes grupos de pacientes:

- Ancianos, ya que este grupo de pacientes es más susceptible a los efectos hipotensores, entre ellos al fenómeno de la primera dosis.
- Pacientes con insuficiencia hepática, ya que finasteride y doxazosina son primariamente metabolizados por el hígado. Dosis convencionales en estos pacientes pueden desencadenar reacciones exageradas.
- Pacientes con insuficiencia renal: en este grupo de pacientes y sobre todo en aquellos cuya función renal se encuentra gravemente deteriorada, también se han observado reacciones exageradas con el uso de doxazosina.

REACCIONES ADVERSAS:

Finasteride: es generalmente bien tolerado. Usualmente las reacciones adversas fueron leves y pasajeras sin necesidad de suspender el tratamiento.

Se informaron las siguientes reacciones adversas con finasteride: disminución de la libido, disfunción de la erección, disminución del volumen de la eyaculación.

Otras reacciones adversas: hiperestesia y crecimiento mamario y reacciones de hipersensibilidad, que incluye tumefacción de los labios y erupción cutánea.

Doxazosina: la aparición de *hipotensión ortostática asociada a la primera dosis* (fenómeno de primera dosis) o a incrementos en la dosis de la droga una vez que el tratamiento ha sido iniciado, es el efecto adverso más frecuente, especialmente cuando el paciente se encuentra en posición de pie.

También se han comunicado casos de síncope o mareos asociados a las situaciones antes mencionadas. La incidencia de estos efectos parece ser dosis-dependiente por lo que la terapia debe ser iniciada con dosis bajas de 1 o 2 mg y su incidencia es mayor en pacientes con depleción de volumen y / o sodio, luego del ejercicio y en los pacientes añosos.

Incidencia más frecuente: efecto de primera dosis: mareos, cefalea y cansancio inusual.

Incidencia menos frecuente: arritmias cardíacas, disnea, hipotensión ortostática, palpitaciones, edema de miembros, náuseas, nerviosismo, irritabilidad inusual, rinitis y somnolencia.



Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.



Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Finasteride:

Se aconseja que todos los pacientes realicen examen rectal digital antes de iniciar la terapéutica con finasteride, repitiéndose con regularidad.

El finasteride produce un descenso del antígeno prostático específico (PSA) sérico en pacientes con hipertrofia prostática benigna, aún en presencia de cáncer prostático, pero no significa beneficio sobre el cáncer de próstata.

Debido a la propiedad de los inhibidores de la 5 α -reductasa de inhibir la conversión de la testosterona en DHT en algunos tejidos, el finasteride puede causar anomalías de los órganos genitales externos de los fetos de sexo masculino si se administran a mujeres embarazadas.

Los comprimidos de finasteride están recubiertos para evitar el contacto con el ingrediente activo durante su uso normal.

Finasteride y doxazosina se metabolizan ampliamente en el hígado y por ello deberá tomarse precauciones cuando se administre a pacientes con insuficiencia hepática.

Doxazosina:

Carcinogénesis y mutagénesis: de acuerdo a estudios realizados en ratas (a dosis 150 veces las máximas toleradas en humanos) y ratones (no se alcanzaron las dosis máximas en humanos) de 24 y 18 meses respectivamente, no existe evidencia de carcinogénesis asociada al uso de esta droga. Tampoco existe evidencia de mutagénesis.

Embarazo: no han sido realizados estudios adecuados y bien controlados a fin de determinar los efectos de la droga en este período. Los estudios en animales no han demostrado que doxazosina produzca daño fetal. Sin embargo, como los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, Doxazosina no debe ser utilizada durante el embarazo a menos que los beneficios esperados superen los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia: No se sabe hasta qué punto doxazosina es excretada en la leche materna, sin embargo no han sido comunicados problemas en humanos. No obstante, en ratas recibiendo una dosis oral simple de 1 mg/kg, doxazosina se acumuló en la leche con una concentración máxima 20 veces mayor a la concentración plasmática materna.

Pediatría: no existe información disponible sobre la relación entre la edad y el efecto de la droga. La eficacia e inocuidad no ha sido establecida en menores de 18 años.

Geriatría: este grupo de pacientes presentan mayor susceptibilidad al efecto hipotensor, por lo que dosis más bajas y una titulación más gradual puede ser requerida.

Interacciones:

Finasteride:

En pacientes con hipertrofia benigna, el finasteride no tiene efecto sobre los niveles circulantes de cortisol, estradiol, prolactina, hormona estimulante tiroidea o tiroxina. Tampoco tiene efecto sobre el perfil lipídico plasmático. El finasteride disminuye el nivel sérico de PSA; no interfiere en el metabolismo mediado por el sistema isoenzimático del citocromo P450 de drogas como la antipirina. Tampoco interactúa con drogas tales como el propranolol, la digoxina y la warfarina. Pese a que aumenta el clearance y disminuye la vida media de la teofilina, no lo hace en forma clínicamente significativa.

Doxazosina:

Otros agentes antihipertensivos: el uso concurrente de doxazosina con otros agentes antihipertensivos puede causar un efecto hipotensor aditivo. Esta interacción puede ser usada terapéuticamente a fin de obtener un mayor efecto pero debe ser tenido en cuenta para el correcto ajuste de la dosis.

Estrógenos: Debido a que estas drogas pueden inducir retención hídrica, pueden antagonizar el efecto antihipertensivo de la doxazosina cuando son administrados



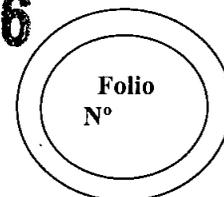
Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.



Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



1776



concomitadamente.

Simpaticomiméticos: el uso concomitante de drogas simpaticomiméticas puede antagonizar el efecto de la doxazosina, por lo que los pacientes deben ser estrechamente monitoreados a fin de determinar si existe pérdida del efecto de la droga.

Los pacientes que reciben doxazosina pueden exhibir una disminución de la respuesta presora a la epinefrina, lo que resulta en incremento del riesgo de desarrollo de hipotensión y taquicardia.

La actividad vasoconstrictora de altas dosis de dipamina, metaraminol, metoxamina y fenilefrina pueden ser antagonizadas por la administración concomitante de doxazosina.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE): este grupo de drogas puede reducir la actividad anihipertensiva de la doxazosina por inhibición de la síntesis de prostanglandinas a nivel renal y/o por retención de sodio y agua. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados mientras reciben esta asociación a fin de evaluar si existe pérdida de eficacia del agente antihipertensivo.

SOBREDOSIS:

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez:

(011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas:

(011) 4654-6648 / 4658-7777

FORMA DE CONSERVACIÓN:

Conservar en lugar seco y fresco a temperatura no mayor a 30°C, en su estuche original. Evitar la exposición a la luz

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo: 60 comprimidos (30 comprimidos Finasteride + 30 comprimidos Doxazocina)

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado N°: 54.355 y 47.697

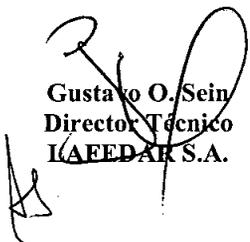
Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torr  4880 –Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica. No puede repetirse sin una nueva receta médica.

Fecha de última revisión:/...../.....


Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.


Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.