



"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° 3314

BUENOS AIRES, 10 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005479-11-2 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 5mg / FINASTERIDE forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, 5mg 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 54 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



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

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

DISPOSICIÓN N° **3314**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 7 a 24 para la Especialidad Medicinal denominada DARIC 5mg / FINASTERIDE forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, 5mg 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.

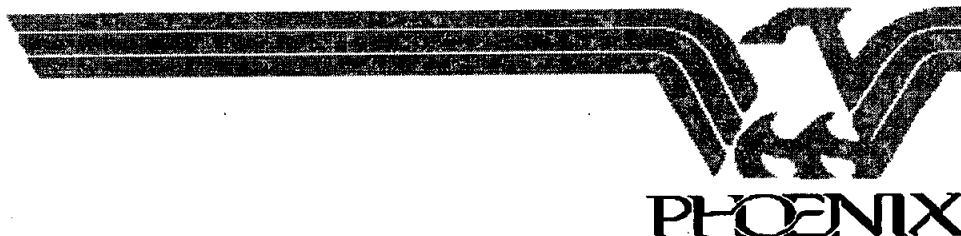
ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-005479-11-2

DISPOSICION N° **3314**

99

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



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 alfa 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

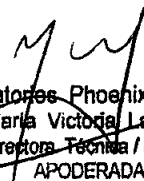
Finasteride es un inhibidor competitivo de la 5 alfa – reductasa humana, una enzima intracelular que metaboliza la testosterona en un andrógeno más potente, la dihidrotestosterona (DHT). En la hipertrofia prostática benigna (HPB), el aumento de la glándula prostática depende de la conversión de testosterona 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 a los receptores androgénicos.

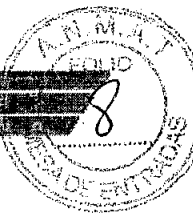
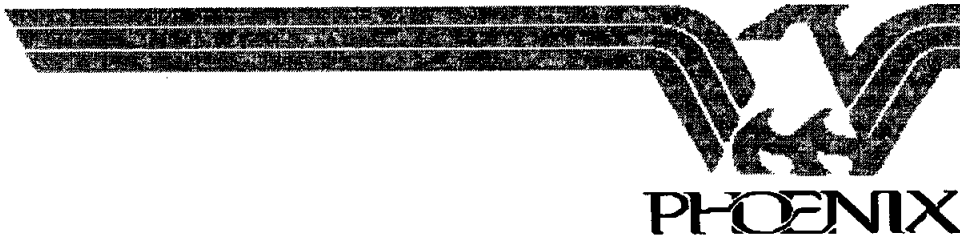
En estudios clínicos sobre pacientes con síntomas moderados a severos de HPB, con evidencia de un agrandamiento prostático en el tacto rectal y con un bajo volumen urinario residual, el finasteride reduce la incidencia de retención urinaria leve de 7/100 a 3/100 por más de 4 años y la necesidad de cirugía (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


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



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 alfa-reductasa tipo II sobre el finasteride.

Eliminación:

Después de una dosis oral de finasteride marcado con ^{14}C 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 ^{14}C 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 es 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 alfabloqueante 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.

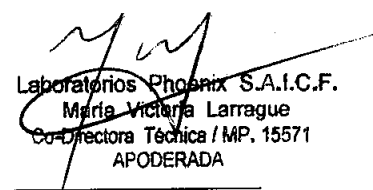
No se requiere un ajuste de dosis en ancianos o en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (clearance de creatinina tan bajo como 9 ml/min).

No hay información disponible en pacientes con insuficiencia hepática.

DARIC está contraindicado en niños.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



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

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.

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 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.

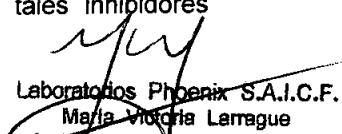
El finasteride produce un descenso de las concentraciones plasmáticas de PSA de aproximadamente un 50% en pacientes con HPB, incluso en pacientes con cáncer de próstata. Este descenso en las concentraciones plasmática de PSA en pacientes con HPB tratados con finasteride deben ser considerados al evaluar 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. 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.

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 a la lactasa o mal absorción de glucosa-galactosa.

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 el finasteride afecte la farmacocinética de otras drogas es estimadamente bajo, es probable que inductores e inhibidores del P450 3A4 puedan afectar las concentraciones plasmáticas del finasteride. Sin embargo, según los márgenes de seguridad establecidos, cualquier incremento debido al uso concomitante de tales inhibidores


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Lemague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



probablemente sea poco significativo clínicamente. 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

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.

El 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.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

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


Embarazo

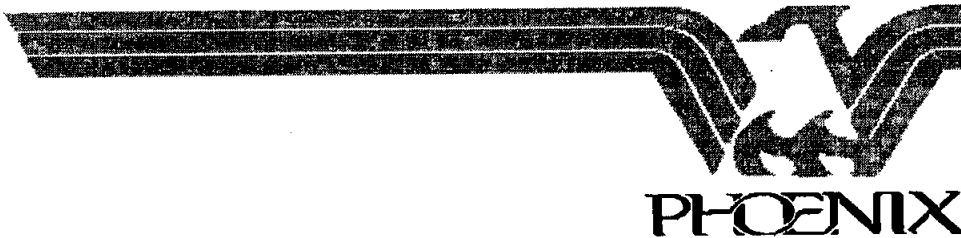
El uso de finasteride esta contraindicado en mujeres que estén o puedan quedar embarazadas.

Debido a la capacidad inhibitoria de la 5 alfa-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 descriptos son los efectos farmacológicos esperados de los inhibidores de la 5 alfa-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 alfa-reductasa tipo II. Por esta razón es que el finasteride está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan embarazadas.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



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 el finasteride se excreta en la leche materna.

Uso en pediatría

El uso de finasteride no está indicado en niños.
La seguridad y efectividad en niños no ha sido establecida.

Uso en insuficiencia hepática y renal

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

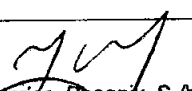
Reacciones adversas

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 post-comercialización, 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 ($\geq 1/1.000$ 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 post comercialización 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.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



Órgano o sistema	Frecuencia de las reacciones adversas
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 post comercialización: cáncer de mama en hombres.

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:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

Conservación

Conservar a temperaturas no mayores a 30°C.

Presentación

Envases con 10, 15, 20, 30 y 40 comprimidos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 44.018

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

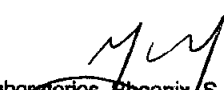
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809, (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires

E-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión:/...../.....


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Carrague
 Co-Directora Técnica MP. 15571
 APODERADA