



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

"2010 – Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

6219

BUENOS AIRES, 08 OCT 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009343-10-5 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita autorización de un nuevo laboratorio de acondicionamiento primario y secundario alternativo, la aprobación de una nueva presentación de venta tipo multiempaque o kit o pack con nuevo nombre comercial y nuevos proyectos de prospectos para las Especialidades Medicinales PROSTENE / FINASTERIDE, Comprimidos Recubiertos 5 mg, Certificado N° 42.253 y IVAX 709 / TAMSULOSINA CLORHIDRATO, Comprimidos de liberación prolongada 0.40 mg, Certificado N° 55.308.

Que resulta de aplicación la Resolución N° 223/96 (Ex – MS y AS), que prevé la intervención de empresas productoras de especialidades medicinales habilitadas por esta Administración Nacional, como laboratorios contratados para la elaboración de todas o parte de las etapas constitutivas del proceso productivo.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 855/89 y 857/89 de la Ex-subsecretaria de Regulación y Control sobre autorización automática para nueva presentación en cuanto a empaque conjunto de 2 (dos) especialidades medicinales

u
M
A
L



"2010 – Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° 6219

ya autorizados para la venta individualmente, con un nombre que refleja la asociación y rótulos y prospectos que incluye a los ya autorizados la posología específica para la indicación que se propone: está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la Hipertrofia 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 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 N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 256 obra el informe técnico favorable del INAME.

Que a fojas 257 y 258 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.: 1490/92 y 425/10.

67
Por ello:

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

DISPONE:



"2010 – Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° 6219

ARTICULO 1°. –Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., titular de las Especialidades Medicinales denominadas PROSTENE / FINASTERIDE, Comprimidos Recubiertos 5 mg, Certificado N° 42.253 y IVAX 709 / TAMSULOSINA CLORHIDRATO, Comprimidos de liberación prolongada 0.40 mg, Certificado N° 55.308, para su utilización la nueva presentación de venta Multiempaque, Kit o Pack. que se denominará PROSTENE PLUS, en envases conteniendo: 30 comprimidos recubiertos de PROSTENE / FINASTERIDE más 30 comprimidos de liberación prolongada de IVAX 709 / TAMSULOSINA clorhidrato.- Envases conteniendo: 28 comprimidos recubiertos de PROSTENE / FINASTERIDE más 28 comprimidos de liberación prolongada de IVAX 709 / TAMSULOSINA clorhidrato.-

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., un nuevo laboratorio de acondicionamiento primario y secundario alternativo para la Especialidad Medicinal PROSTENE / FINASTERIDE, Comprimidos Recubiertos 5 mg, Certificado N° 42.253 y IVAX 709 / TAMSULOSINA CLORHIDRATO, Comprimidos de liberación prolongada 0.40 mg, Certificado N° 55.308, la que en lo sucesivo será la firma BLIPACK S.A., Tres Arroyos 329, UF 43, Pque. Industrial La Cantábrica, Localidad de Haedo, Partido de Morón, Provincia de Bs. As.

5
ARTICULO 3°. - Acéptanse para el Multiempaque kit o pack los proyectos de prospectos de fojas 31 a 38, 39 a 46 y 47 a 54, desglosar de fs. 31 a 38, Rótulos de fs. 55, 56 y 57, corresponde desglosar fs. 55.



"2010 – Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° **6 2 1 9**

ARTÍCULO 4°.- 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°: 55.308 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5°.- Practíquense la atestación correspondiente al Certificado N° 42.253 cuando los mismos se presenten acompañados de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 6°.- Regístrese; gírese a Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con el Anexo de Autorización de Modificación junto con los proyectos de prospectos protocolizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-009343-10-5

DISPOSICION N°: **6 2 1 9**

js

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



"2010 – Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6219**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.308 y de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA 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: IVAX 709 / TAMSULOSINA Clorhidrato, Comprimidos de liberación prolongada 0.40 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6448/09, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-009849-09-8.-

DATO IDENTIFICATORIO NUEVO A INCORPORAR A LO YA AUTORIZADO	DETALLE DE NUEVA AUTORIZACIÓN
Nueva Presentación – tipo multiempaque o kit o pack	Envases conteniendo: 30 comprimidos recubiertos de PROSTENE / FINASTERIDE más 30 comprimidos de liberación prolongada de IVAX 709 / TAMSULOSINA clorhidrato.- Envases conteniendo: 28 comprimidos recubiertos de PROSTENE / FINASTERIDE más 28 comprimidos de liberación prolongada de IVAX 709 / TAMSULOSINA clorhidrato.-
Cambio de Nombre.	PROSTENE PLUS.-
Cambio de rótulos y prospectos.	Rótulos de fs. 55, 56 y 57, corresponde desglosar fs. 55, prospectos de fojas 31 a 38, 39 a 46 y 47 a 54, desglosar de fs. 31 a 38.-
Acondicionador alternativo	BLIPACK S.A., Tres Arroyos 329, UF 43, Pque. Industrial La Cantábrica, Localidad de Haedo, Partido de Morón, Provincia de Bs. As.-

5



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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 IVAX ARGENTINA S.A., titular del certificado de Autorización N° 55.308 en la Ciudad de Buenos Aires, a losdías, del mesde 2010.-

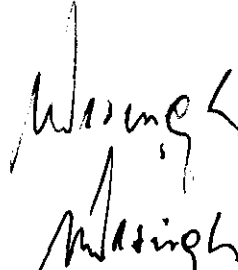
08 OCT 2010

Expediente N° 1-0047-0000-009343-10-5

DISPOSICION N°
js

6219

M
AS


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

IVAX

6219

PROYECTO DE PROSPECTO**PROSTENE PLUS****TAMSULOSINA Comprimidos de liberación prolongada 0,40 mg
FINASTERIDE Comprimidos recubiertos 5 mg**

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de Finasteride contiene:

Finasteride	5,000 mg
Lactosa	110,000 mg
Diocilsulfosuccinato de sodio	1,200 mg
Almidón Glicolato de Sodio	7,000 mg
Celulosa microcristalina	15,200 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,800 mg
Estearato de Magnesio	0,800 mg
Almidón de Maíz	10,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,265 mg
Triacetina	0,597 mg
Colorante azul brillante laca alumínica 12,5%	0,030 mg
Dióxido de Titanio	1,500 mg
Talco	0,666 mg

Cada comprimido de liberación prolongada de Tamsulosina contiene:

Tamsulosina clorhidrato	0,40 mg
Estearato de Magnesio	1,30 mg
Celulosa Microcristalina	152,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,30 mg
Methocel K100	95,00 mg
Laca alumínica azul brillante al 30%	0,02 mg
Laca alumínica rojo punzó 4R al 30%	0,18 mg
Opadry II White 85F28751	10,80 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Finasteride: Inhibidor específico y competitivo de la enzima 5α - reductasa. En casos de hiperplasia prostática benigna (HPB), Finasteride reduce el tamaño de la glándula prostática patológicamente incrementado, aumenta el flujo urinario y alivia los síntomas obstructivos resultantes de la patología.

Tamsulosina: Bloqueante selectivo de receptores α_{1A} adrenérgicos, relaja el músculo liso del cuello vesical, cápsula y uretra prostática.

INDICACIONES:

Prostene Plus está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la Hipertrfia Prostática Benigna (HPB).

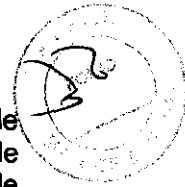
CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:**Acción farmacológica:**

Finasteride: Es un inhibidor específico y competitivo de la 5α - reductasa, enzima encargada de la transformación de testosterona en 5α - dihidrotestosterona (DHT) a nivel de próstata, piel e hígado; la DHT induce cambios androgénicos al unirse con receptores específicos en el núcleo celular de dichos tejidos. Finasteride forma un complejo estable al unirse con la 5α - reductasa, enzima cuyo recambio es extremadamente lento ($t_{1/2}$ ~30 días). Estos hallazgos han sido demostrados tanto *in vivo* como *in vitro*. Finasteride no tiene afinidad por los receptores de andrógenos. Luego de la administración de Finasteride en

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva



varones, se observa un descenso en los niveles sanguíneos de metabolitos de esteroides reducidos en la posición 5. Después de una dosis única de Finasteride de 5 mg por vía oral se produce una rápida disminución de la concentración de DHT en sangre, que alcanza su máximo descenso después de 8 horas. La supresión de la DHT se mantiene durante 24 horas con una dosis diaria y con la continuidad del tratamiento. Por efecto del tratamiento con Finasteride, los niveles de DHT se reducen en aproximadamente un 70%, mientras que los niveles circulantes de testosterona se incrementan en un 10% pero conservan su rango fisiológico normal. La normalización de los niveles de DHT se produce al cabo de dos semanas de la suspensión del tratamiento. Finasteride produce una disminución del 80% en la concentración prostática de DHT y una sustancial disminución del contenido de antígeno prostático específico (PSA). Finasteride no afecta los niveles circulantes de cortisol, estradiol, prolactina, tiroxina y lípidos sanguíneos. No obstante, el efecto a largo plazo del Finasteride sobre el perfil lipídico es desconocido. Finasteride puede elevar hasta en un 10% los niveles de hormonas luteinizante (LH) y foliculo estimulante (FSH), pero no afecta el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-testicular. Finasteride puede provocar una reducción de 0,5 ml en el volumen de la eyaculación que se normaliza luego de la suspensión del tratamiento. No se han observado modificaciones en el número, motilidad y/o morfología de los espermatozoides.

Tamsulosina:

Es un agente bloqueante de los receptores postsinápticos alfa₁ adrenérgicos que exhibe selectividad por los receptores alfa₁ de la próstata humana. Particularmente por los subtipos alfa_{1A} y alfa_{1D}, cada uno de ellos con una distribución particular en el organismo. Aproximadamente el 70% de los receptores alfa₁ de la próstata humana son del subtipo alfa_{1A}.

La Tamsulosina incrementa el flujo urinario máximo a través de la relajación del músculo liso de la próstata y de la uretra, aliviando así la obstrucción.

Mejora asimismo el complejo de síntomas irritativos y obstructivos, en el que la inestabilidad de la vejiga y la tensión del músculo liso del tracto urinario inferior desempeñan un rol importante.

Dos estudios multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo donde participaron 1486 pacientes con signos y síntomas de HPB, evaluaron la evolución de los síntomas irritativos (frecuencia, urgencia y nocturia) y obstructivos (dificultad para iniciar la micción, sensación de vaciado incompleto, intermitencia), así como la velocidad del flujo urinario durante el tratamiento con Tamsulosina. Los resultados muestran una creciente mejoría de los síntomas desde el inicio del tratamiento y durante las 13 semanas que conformaron el estudio.

Farmacocinética:

Finasteride:

Luego de una dosis oral de Finasteride marcado con ¹⁴C, el 39% de la dosis es excretada por orina en forma de metabolitos y un 59% se elimina por heces. Virtualmente no se encontró Finasteride sin modificar en orina. Un metabolito t-butilo hidroxilado en su cadena lateral fue encontrado en sangre y se determinó que el mismo posee una actividad inhibitoria sobre la 5α - reductasa no mayor al 20% que la de Finasteride. Luego de la administración de 5 mg a voluntarios sanos de sexo masculino, la biodisponibilidad de Finasteride fue del 63% en comparación con el área bajo la curva obtenida con la administración endovenosa de la misma dosis en una infusión continua durante 60 minutos. Luego de la administración oral el pico plasmático máximo de Finasteride se alcanza en 1 a 2 horas, siendo su valor promedio de 37 ng/ml. La vida media plasmática es de 6 horas. La biodisponibilidad del Finasteride no se modifica con los alimentos. Aproximadamente el 90% del Finasteride circula en plasma unido a proteínas. Finasteride atraviesa la barrera hematoencefálica. Existe una acumulación lenta de Finasteride luego de dosis repetidas; se demostró que después de 17 días de tratamiento la concentración plasmática se incrementó en un 47% en individuos entre 45 y 60 años, y en un 54% en individuos mayores de 70 años. Tanto la vida media plasmática como el área bajo la curva se incrementan en individuos mayores de 70 años. La eliminación de Finasteride se reduce en pacientes añosos, pero no se requiere en estos casos un ajuste de la dosificación como tampoco en pacientes con insuficiencia renal.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
 Farmacéutica
 Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apoderado



Miembro del Grupo Teva

**Tamsulosina:**

Absorción: Luego de la administración oral de 0,4 mg de Tamsulosina clorhidrato, la absorción de la droga es prácticamente completa (>90%) en condiciones de ayuno. Tamsulosina clorhidrato exhibe una cinética de primer orden, alcanzando la concentración del estado estacionario al quinto día de una dosificación múltiple con 0,4 mg de Tamsulosina una vez al día.

Efecto de la ingesta con alimentos: el tiempo al pico de concentración plasmática (T_{max}) se alcanza dentro de las cuatro a seis horas en condiciones de ayuno y dentro de las seis a siete horas cuando se administra con las comidas. La administración de Tamsulosina en ayunas muestra un incremento en la biodisponibilidad (AUC) del 30% y en la concentración máxima (C_{max}) del 40-70% en comparación con los datos obtenidos luego de una comida reciente.

Distribución: El volumen de distribución medio aparente en el estado estacionario de Tamsulosina clorhidrato luego de la administración intravenosa en 10 hombres adultos sanos fue de 16 litros, lo cual sugiere la distribución de la droga en los tejidos extracelulares del cuerpo. Adicionalmente, estudios autoradiográficos realizados en animales indican que Tamsulosina clorhidrato se distribuye extensamente en la mayoría de los tejidos incluyendo riñones, próstata, hígado, vesícula biliar, corazón, aorta, y en tejido adiposo, mientras que se distribuye escasamente en cerebro, médula espinal y testículos.

Tamsulosina se liga en alta proporción (aproximadamente 94% a 99%) a proteínas plasmáticas, principalmente a la glicoproteína ácida α_1 .

Metabolismo: Tamsulosina es extensamente metabolizada por el citocromo P450 en el hígado. Menos del 10% de la dosis se elimina sin cambios por la orina. Sin embargo, el perfil farmacocinético de los metabolitos no ha sido establecido en humanos.

Excreción: Luego de la administración de una dosis de Tamsulosina clorhidrato radiomarcada en cuatro voluntarios sanos, el 97% de la radioactividad administrada fue recuperada, siendo la ruta primaria de excreción, la vía urinaria (76%).

El clearance sistémico medio de la Tamsulosina es bajo: aproximadamente 2,88 l/h.

A partir de formulaciones de liberación prolongada, la vida media de eliminación aparente de Tamsulosina oscila entre 14 y 15 horas.

Poblaciones especiales:

Ancianos: La vida media de eliminación en pacientes ancianos es levemente superior a la obtenida en adultos jóvenes sanos. El clearance intrínseco de Tamsulosina es independiente de la unión a proteínas pero disminuye con la edad, resultando en un incremento del 40% del AUC en individuos de 55 a 75 años comparado con adultos de 20 a 32 años.

Insuficiencia renal: No se observaron cambios de relevancia clínica en los parámetros farmacocinéticos de Tamsulosina en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se ha estudiado suficientemente en pacientes con disfunción renal severa ($Cl_{cr} < 10$ ml/minuto/1.73 m²).

Insuficiencia hepática: Se han observado cambios no significativos en la concentración activa de Tamsulosina en pacientes con insuficiencia hepática moderada, y modestas variaciones en el clearance intrínseco de Tamsulosina.

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION:

Prostene Plus está destinado al tratamiento de los pacientes en quienes las dosis de Finasteride y Tamsulosina contenidas en el producto son consideradas adecuadas para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

Finasteride:

La dosis habitual es de un comprimido de 5 mg una vez al día. Puede ingerirse tanto durante las comidas, como alejado de las mismas. Aunque en algunos pacientes se puede observar una rápida remisión de los síntomas, la respuesta terapéutica debe ser evaluada luego de un período no inferior a 6 meses de tratamiento continuado con este fármaco. No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes ancianos o con insuficiencia renal.



Tamsulosina:

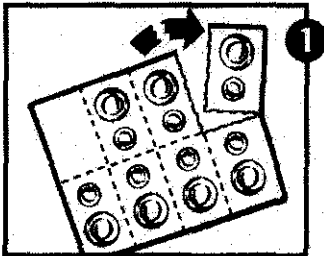
Dosis habitual: 0,4 mg de Tamsulosina clorhidrato en una toma diaria, aproximadamente media hora después de la misma comida todos los días.

Modo de administración.

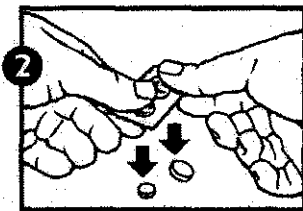
Los comprimidos deben ingerirse enteros, con aproximadamente 150 ml de líquido, sin romperlos ni masticarlos.

Cómo se administra Prostene Plus: La dosis diaria recomendada de Prostene Plus está compuesta por un comprimido de Finasteride (de color celeste) y un comprimido de Tamsulosina (de color lila).

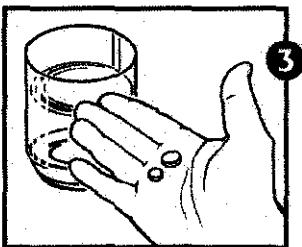
1. Corte el blister de aluminio por la línea troquelada. Cada sector contiene la dosis diaria recomendada de Prostene Plus.



2. Presione sobre las burbujas para liberar los comprimidos.



3. Ingiera el comprimido celeste de Finasteride y el comprimido lila de Tamsulosina conjuntamente en una única toma, preferentemente luego de una comida principal, o en el momento del día que le indique su médico.



CONTRAINDICACIONES:

Finasteride:

Hipersensibilidad al principio activo. Embarazo. Lactancia. Finasteride está contraindicado en niños.

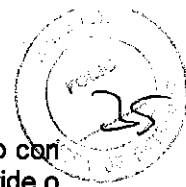
Tamsulosina:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Antecedentes de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática severa.

ADVERTENCIAS:

Finasteride:

No está indicado el uso de Finasteride en niños o en mujeres. Se desconoce si la cantidad de Finasteride que puede absorber una mujer gestante a través de la piel como resultado del manipuleo de comprimidos rotos, o bien como consecuencia de la exposición al semen de un paciente tratado con la droga, pudiera afectar el desarrollo fetal. Debido al riesgo potencial de los efectos de la



droga sobre un feto masculino, se debe evitar que una mujer embarazada o con posibilidad de estarlo tome contacto directo con los comprimidos de Finasteride o se exponga al semen de su pareja mientras reciba tratamiento con la droga. En este último caso es aconsejable que la pareja suspenda la administración de Finasteride mientras dure el período de gestación.

Tamsulosina:

Al igual que con otros alfa bloqueantes, en casos particulares, puede producirse una disminución de la presión arterial durante el tratamiento con Tamsulosina, lo que, excepcionalmente, podría conducir a un síncope.

Ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareos, vértigo, sensación de debilidad), el paciente deberá sentarse o recostarse hasta la desaparición de los mismos.

PRECAUCIONES:**Finasteride:**

El examen prostático transrectal así como otras evaluaciones tendientes a descartar cáncer de próstata deben ser realizados en pacientes con diagnóstico de HPB antes de iniciar el tratamiento con Finasteride. Finasteride puede provocar descenso de los niveles de PSA en pacientes con HPB aún en presencia de cáncer de próstata; esto no debe ser interpretado como un efecto terapéutico de la droga sobre el cáncer de próstata. En estudios controlados Finasteride no alteró la tasa de detección de cáncer de próstata en los pacientes tratados. La persistencia de niveles altos de PSA durante el tratamiento con Finasteride debe ser cuidadosamente evaluado, incluyendo la posibilidad de falta de adhesión al tratamiento. Los estudios indican que en pacientes tratados con Finasteride por 6 meses o más, los valores de PSA deberían duplicarse para compararse con los rangos normales en pacientes no tratados. Este ajuste permite preservar la sensibilidad y especificidad del PSA para detectar cáncer de próstata.

Dado que la respuesta al Finasteride no es idéntica en todos los casos, se debe evaluar cuidadosamente a aquellos pacientes con grandes volúmenes residuales de orina o con flujo urinario severamente disminuido considerando la posibilidad de una uropatía obstructiva. Estos pacientes pueden no ser candidatos a la terapia con Finasteride.

El médico debe informar al paciente que el volumen de la eyaculación puede disminuir en algunos casos durante el tratamiento con Finasteride. Esta disminución parece no interferir con la función sexual normal. Sin embargo, puede ocurrir también impotencia y disminución de la libido.

Interacciones: No se han identificado interacciones clínicamente significativas de Finasteride con otras drogas. Finasteride parece no afectar en forma significativa el sistema enzimático de metabolismo del citocromo P-450. Las drogas estudiadas junto con Finasteride incluyen: propranolol, digoxina, gliburida, warfarina, teofilina y antipirina. Aunque no se realizaron estudios específicos de interacciones, Finasteride ha sido utilizado en ensayos clínicos concomitantemente con inhibidores de la enzima convertidora, alfabloqueantes, betabloqueantes, antagonistas del calcio, nitratos, diuréticos, antagonistas H₂, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, analgésicos antiinflamatorios no esteroides, quinolonas y benzodiazepinas, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: Estudios realizados en animales con dosis supraterapéuticas demostraron un incremento significativo en la frecuencia de adenomas testiculares originados en las células de Leydig; estos hallazgos no fueron demostrados en humanos. Estudios in vitro e in vivo no demostraron efectos mutagénicos para el Finasteride. Estudios realizados en ratas sexualmente maduras, con dosis 61 veces superiores a la dosis terapéutica en humanos, demostraron un aparente descenso en la tasa de fecundidad y fertilidad de dichos animales al extender el tratamiento más allá de las 24 semanas. Este hecho se asoció con un significativo descenso en el peso de las vesículas seminales y la próstata. Todos los efectos descriptos revirtieron dentro de las 6 semanas de la discontinuación del tratamiento.



Embarazo: Finasteride está absolutamente contraindicado durante el embarazo y no existen indicaciones para su uso en mujeres. La administración de Finasteride en ratas preñadas resultó en malformaciones de los genitales en los fetos masculinos.

Lactancia: Finasteride está contraindicado durante la lactancia. Se desconoce si Finasteride se excreta por la leche humana.

Uso en pediatría: No se ha probado la seguridad ni la efectividad de Finasteride en la población pediátrica por lo que se halla contraindicado su uso en niños.

Uso en ancianos: La eliminación de Finasteride puede disminuir en la población añosa lo que resulta en un incremento de la vida media plasmática y del área bajo la curva de la droga. Pese a ello no es necesario el ajuste de la dosis en ancianos.

Empleo en insuficiencia renal: A pesar de la reducción en la eliminación de la droga en esta condición, no se requiere el ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Empleo en insuficiencia hepática: En razón de su metabolismo hepático, Finasteride debe administrarse con precaución en pacientes con función hepática alterada.

Tamsulosina:

Generales:

El carcinoma de próstata y la hipertrofia prostática benigna cursan con síntomas similares. Frecuentemente estas dos enfermedades coexisten. Los pacientes deben ser evaluados antes de comenzar el tratamiento para descartar la presencia de carcinoma de próstata.

El Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS, Intraoperative Floppy Iris Syndrome) ha sido observado durante cirugías de cataratas en pacientes tratados con antagonistas alfa₁; debido a esto el oftalmólogo debe estar preparado para modificar la técnica quirúrgica. No se han establecido los beneficios de suspender el tratamiento con alfa₁ bloqueantes previamente a la cirugía de cataratas.

Alergia a las sulfas: En pacientes con alergias a las sulfas, raramente se han reportado reacciones alérgicas a Tamsulosina. Se recomienda administrar con precaución en estos pacientes.

Pacientes con antecedentes de síncope miccional: se desaconseja la administración de Tamsulosina en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: si bien no se dispone de datos indicativos de que Tamsulosina afecte desfavorablemente la capacidad de conducir automóviles u operar maquinaria, deberá advertirse a los pacientes sobre la potencial aparición de mareos.

Pruebas de laboratorio: el tratamiento con Tamsulosina durante 12 meses no tuvo efecto significativo sobre los niveles de PSA.

Interacciones:

Antagonistas α_1 adrenérgicos: se desaconseja la administración concomitante con otros antagonistas de los receptores α_1 , ya que pueden conducir a efectos hipotensores.

Cimetidina: la administración conjunta puede ocasionar un incremento de los niveles plasmáticos de Tamsulosina como consecuencia de una disminución del clearance renal, por lo tanto se recomienda administrar con precaución, particularmente con dosis de Tamsulosina superiores a 0,4 mg.

Diclofenac/Warfarina: pueden aumentar la velocidad de eliminación de Tamsulosina. La administración de warfarina debe realizarse con precaución en pacientes tratados con Tamsulosina ya que aún no se dispone de estudios concluyentes sobre esta interacción.

Atenolol, enalapril o nifedipina: no se han descrito interacciones durante la administración concomitante de estas drogas con Tamsulosina.

Digoxina / Teofilina: en estudios in vivo no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos de la digoxina o teofilina durante la administración conjunta con Tamsulosina, por lo tanto no se requiere ajuste posológico.

Furosemida: la administración concomitante con furosemida da lugar al descenso de los niveles plasmáticos de Tamsulosina, pero dado que estas variaciones carecen de significado clínico, no es preciso modificar la posología.



Drogas con unión elevada a proteínas plasmáticas: en estudio in vitro, la fracción libre de Tamsulosina en el plasma humano no es afectada por diazepam, propranolol, tricloretiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenac, glibenclamida, simvastatina o warfarina. Tamsulosina tampoco modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, tricloretiazida o clormadinona. No se han descrito interacciones a nivel del metabolismo hepático, en estudios in vitro en fracciones microsomales, con amitriptilina, salbutamol, glibenclamida, o Finasteride.

Embarazo y lactancia: es un medicamento indicado exclusivamente en el hombre.

Uso pediátrico: Tamsulosina no está indicada para uso pediátrico.

Pacientes con antecedentes de síncope miccional: se desaconseja la administración de Tamsulosina en estos pacientes

Uso en Ancianos: los estudios de experimentación clínica no han revelado diferencias en cuanto a seguridad y eficacia entre pacientes mayores de 65 años de edad e individuos jóvenes; pero una mayor sensibilidad de algunos individuos no puede ser descartada.

Empleo en Insuficiencia renal: el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 10 ml/min) debe realizarse con precaución, ya que el empleo de Tamsulosina no ha sido estudiado en estos pacientes.

EVENTOS ADVERSOS:

Finasteride:

Es generalmente bien tolerado. Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia fueron aquellos relacionados con la función sexual: impotencia, disminución de la libido, y disminución del volumen de la eyaculación. En el 60% de los casos las experiencias sexuales adversas vinculadas con Finasteride se resolvieron espontáneamente con la continuidad del tratamiento. Otros efectos adversos reportados son: turgencia y crecimiento de las glándulas mamarias, reacciones por hipersensibilidad incluyendo hinchazón de labios y rash cutáneo.

Tamsulosina:

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos controlados contra placebo, con una incidencia ≥ 2% y superior a placebo fueron:

Generales: cefalea, síntomas de resfrío o símil-gripales, astenia, dolor de espalda, dolor de pecho.

Sensoriales: visión borrosa.

Sistema nervioso: mareos, somnolencia, insomnio, disminución de la libido.

Sistema respiratorio: rinitis, faringitis, sinusitis.

Gastrointestinales: diarrea, náuseas.

Urogenitales: trastornos eyaculatorios.

En raras ocasiones (probablemente menos de 1/500 pacientes) la Tamsulosina, como otros antagonistas alfa1, ha sido asociada con priapismo. Los pacientes deben estar advertidos sobre la seriedad de este efecto adverso, debido a que puede llevar a impotencia permanente de no ser tratado apropiadamente.

Signos y síntomas de ortostatismo: En estudios clínicos comparativos contra placebo se han reportado al respecto lo que muestra el siguiente cuadro:

Signo/Síntoma	Tamsulosina		Placebo
	0,4 mg	0,8 mg	
Hipotensión postural sintomática	0,2 %	0,4%	0%
Síncope	0,2 %	0,4%	0,6%
Mareos	15%	17%	10%
Vértigo	0,6%	1%	0,6%

Durante los estudios clínicos se ha evaluado la incidencia de ortostatismo. En uno de ellos tras cuatro horas de la primera dosis la prueba de ortostatismo fue positiva en 7% de los pacientes tratados con Tamsulosina 0,4 mg vs. 3% de los que recibieron placebo.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
 Farmacéutica
 Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apoderado



Miembro del Grupo Teva

IVAX

6219



A las ocho horas post-dosis se obtuvieron resultados positivos en el 6% de los pacientes tratados con Tamsulosina 0,4 mg una vez por día y 4% en los que recibieron placebo.

La mayor frecuencia de ortostatismo detectada en los pacientes tratados con Tamsulosina vs. placebo es indicativa de un potencial riesgo de síncope (Ver ADVERTENCIAS).

Reportes post-marketing:

Se han reportado reacciones de tipo alérgico, tales como: rash cutáneo, prurito, angioedema de lengua, labios y rostro y urticaria. Raramente se ha reportado priapismo. Durante el período postmarketing se han recibido infrecuentes reportes de palpitaciones, hipotensión, descamación de piel, constipación y vómitos.

SOBREDOSIFICACION:

Finasteride:

Pacientes que recibieron dosis únicas de 400 mg o dosis repetidas de 80 mg/día durante tres meses no presentaron efectos adversos. Hasta que se obtenga una mayor experiencia no se puede recomendar ningún tratamiento específico para los casos de sobredosificación.

Tamsulosina:

Sintomatología: no se han descrito casos de sobredosificación aguda. No obstante, podría producirse hipotensión aguda que requiera soporte cardiovascular.

Tratamiento: la presión arterial y la frecuencia cardíaca se normalizan cuando el paciente adopta una posición de decúbito. Si con esta medida no se consigue el efecto deseado, puede recurrirse a la administración de expansores de volumen y, en caso necesario, a agentes vasopresores. A fin de impedir la absorción puede provocarse la emesis, y ante la ingestión de cantidades importantes puede procederse a lavado gástrico, y a la administración de carbón activado y de un laxante osmótico, tal como sulfato sódico. Es poco probable que la diálisis sea de utilidad, ya que Tamsulosina presenta un alto grado de unión a proteínas. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4 962-6666 / 2247;

Hospital A. Posadas: (01) 4 654-6648 / 4 658 - 7777.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C, protegido de la luz y la humedad.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo:

- 30 comprimidos recubiertos de Finasteride 5 mg + 30 comprimidos de liberación prolongada de Tamsulosina 0,4mg
- 28 comprimidos recubiertos de Finasteride 5 mg + 28 comprimidos de liberación prolongada de Tamsulosina 0,4mg

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nros. 42.253 y 55.308

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

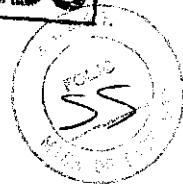
IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

6219

TRIPPLICADOPROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

PROSTENE PLUS
TAMSULOSINA Comprimidos de liberación prolongada 0,40 mg
FINASTERIDE Comprimidos recubiertos 5 mg

VENTA BAJO RECETA

Contenido neto: 28 comprimidos recubiertos de Finasteride 5 mg + 28 comprimidos de liberación prolongada de Tamsulosina 0,4 mg (*)

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de Finasteride contiene:

Finasteride	5,000 mg
Lactosa	110,000 mg
Diocilsulfosuccinato de sodio	1,200 mg
Almidón Glicolato de Sodio	7,000 mg
Celulosa microcristalina	15,200 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,800 mg
Estearato de Magnesio	0,800 mg
Almidón de Maiz	10,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,265 mg
Triacetina	0,597 mg
Colorante azul brillante laca alumínica 12,5%	0,030 mg
Dióxido de Titanio	1,500 mg
Talco	0,666 mg

Cada comprimido de liberación prolongada de Tamsulosina contiene:

Tamsulosina clorhidrato	0,40 mg
Estearato de Magnesio	1,30 mg
Celulosa Microcristalina	152,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,30 mg
Methocel K100	95,00 mg
Laca alumínica azul brillante al 30%	0,02 mg
Laca alumínica rojo punzó 4R al 30%	0,18 mg
Opadry II White 85F28751	10,80 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.-

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C, protegido de la luz y la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nros. 42.253 y 55.308

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de Finasteride 5 mg + 30 comprimidos de liberación prolongada de Tamsulosina 0,4 mg


 IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
 Farmacéutica
 Directora Técnica


 IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apoderado

TEVA
 Miembro del Grupo Teva