

## FINASTERIDE SERVYCAL

### FINASTERIDE 5 mg

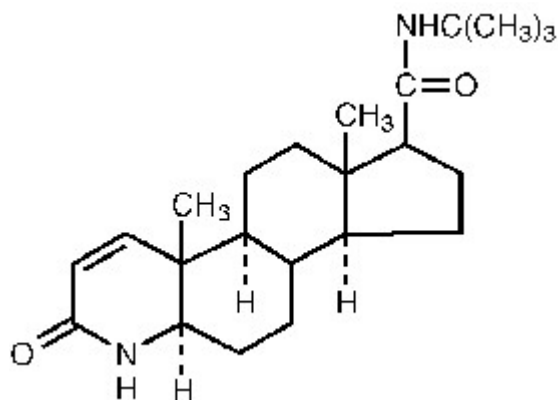
(Comprimidos recubiertos)

#### VENTA BAJO RECETA

#### INDUSTRIA ARGENTINA

**DESCRIPCION:** El finasteride es un compuesto sintético 4-azasteroide, y es un inhibidor específico de la Tipo II 5 (alfa)-reductasa, la cual es una enzima intracelular que convierte el andrógeno testosterona en 5 (alfa) – dihidrotestosterona (DHT).

El finasteride es un 4-azaadrost-1-ene-17-carboxamida, N-(1,1-dimetiletil) – 3 oxo-, (5(alfa), 17 (beta)). La fórmula empírica del finasteride es C<sub>23</sub> H<sub>36</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>, y su peso molecular es 372.55. Su fórmula estructural es:



El finasteride es un polvo blanco cristalino con un punto de fusión cercano a los 250° C. Este compuesto es fácilmente soluble en cloroformo y poco soluble en alcohol, pero es prácticamente insoluble en agua.

#### FORMULA CUALICUANTITATIVA:

##### Cada comprimido recubierto de Finasteride Servycal contiene:

Finasteride	5,00 mg.
Lactosa	105,00 mg.
Almidón pregelatinizado	15,00 mg.
Almidón glicolato de sodio	7,00 mg.
Docusato de sodio	0,50 mg.
Celulosa microcristalina pH 200	15,00 mg.
Povidona K-30	6,00 mg.
Estearato de Magnesio	1,25 mg.
<b>Cubierta</b>	
Hidroxipropilmetilcelulosa	7,20 mg.
Dióxido de titanio	1,70 mg.
Laca aluminica azul brillante	0,05 mg.

Polietilenglicol 6000

1,25 mg.

**ACCION TERAPEUTICA:** El finasteride es un inhibidor de la 5 Alfa reductasa, enzima que cataliza la conversión de testosterona en dihidrotestosterona en la glándula prostática. La dihidrotestosterona es la responsable del agrandamiento progresivo de la glándula prostática: hipertrofia prostática benigna (HPB), patología que aumenta con la edad del hombre.

Esta medicación produce una reducción en los niveles de dihidrotestosterona y con ello una disminución del tamaño de la glándula prostática y una mejoría de los síntomas obstructivos y subjetivos.

Esto conlleva a un notorio mejoramiento del vaciamiento vesical, aumento del flujo urinario y de la fuerza del chorro miccional, sin afectar los niveles plasmáticos de testosterona y de las funciones que dicha glándula cumple a nivel del organismo masculino por ejemplo fertilidad, fuerza muscular, libido, etc).

**INDICACIONES:** El finasteride está indicado en el tratamiento de la hiperplasia benigna prostática sintomática (HPB).

Esta medicación ha demostrado:

- Mejorar los síntomas.
- Reducir el riesgo de retención urinaria aguda.
- Reducir el riesgo de la necesidad de cirugía incluyendo la resección transuretral de la próstata y la necesidad de efectuar una prostatectomía.

Se aconseja antes de iniciar la terapia con esta medicación evaluar apropiadamente al paciente a los fines de diferenciar patologías tales como: carcinoma prostático, infecciones de la vía urinaria, vejiga hipotónica, y otros trastornos neurogénicos que simulen una HPB.

El finasteride administrado en combinación con el alfa bloqueante doxazosina está indicado para reducir el riesgo de progresión sintomática de la HPB.

#### **FARMACOLOGIA CLINICA:**

El desarrollo y el agrandamiento de la glándula prostática es dependiente de un potente andrógeno, la 5 (alfa)-dihidrotestosterona (DHT). La 5 (alfa)-reductasa Tipo II metaboliza la testosterona a DHT en la glándula prostática, hígado y piel. La DHT induce efectos androgénicos por ligadura a los receptores androgénicos en los núcleos celulares de estos órganos.

El finasteride es un inhibidor competitivo y específico de la 5 (alfa) reductasa Tipo II con el cual esta droga forma lentamente un complejo enzimático estable. El turn-over de este complejo es extremadamente lento ( $t_{1/2} \sim 30$  días). Esto ha sido demostrado tanto in vivo como in vitro. El finasteride no tiene afinidad por el receptor androgénico. En el hombre los metabolitos esteroideos de la 5 (alfa)-reductasa, están disminuidos en sangre y orina luego de la administración de finasteride.

En el hombre la administración de una dosis única oral de finasteride produce una rápida reducción de la concentración sérica de la DHT, el efecto máximo fue observado después de las 8 horas de haber sido administrada la primera dosis. La supresión de la DHT es mantenida a través de las 24 horas del intervalo de dosificación cuando se administra un tratamiento continuo. La dosificación diaria del finasteride es de 5 mg/día durante 4 años o más, ha demostrado reducir los niveles de concentración sérica de DHT en aproximadamente un 70 %. El nivel medio circulante de testosterona se incrementó en aproximadamente 10-20 % permaneciendo dentro del rango fisiológico.

La presencia de la deficiencia de la alfa reductasa Tipo II también disminuye los niveles de la DHT. Excepto por los defectos urogenitales asociados presentes en el nacimiento de estos hombres, no se han observado otras anomalías clínicas relacionadas con la deficiencia de la 5 (alfa) reductasa en este tipo de pacientes. Estos pacientes tienen una glándula prostática pequeña y no desarrollan HPB a través de su vida.

En los pacientes con HPB tratados con finasteride (1-100 mg/día) durante 7-10 días previos a la prostatectomía, se observó una disminución del 80 % del contenido de la DHT medida en el tejido prostático removido en el acto quirúrgico, comparado con el grupo placebo, en el cual la concentración tisular de testosterona estuvo incrementada en niveles superiores a 10 veces sobre los niveles pre-tratamiento relacionados al grupo placebo. El contenido intraprostático del PSA (antígeno prostático específico también estuvo disminuido).

En hombres voluntarios sanos tratados con finasteride durante 14 días, la discontinuación de la terapia estuvo relacionada con un retorno a los valores pre-tratamiento de DHT en aproximadamente 2 semanas. En los pacientes tratados durante 3 meses, el volumen prostático el cual declinó en aproximadamente un 20% retornó a los valores observados durante el baseline después de 3 meses de haber discontinuado la terapia.

### **Farmacocinética:**

**Absorción:** En un estudio realizado sobre 15 voluntarios jóvenes y sanos, la biodisponibilidad promedio del finasteride 5 mg en tabletas fue del 63% (rango 34-108 %), basado en el radio del área bajo la curva (AUC) relacionada a una dosis intravenosa (IV) de referencia. La concentración plasmática máxima de finasteride promedio (rango de 27-49 ng/ml), fue alcanzada 1-2 horas post-dosis. La biodisponibilidad del finasteride no fue afectada por la comida.

**Distribución:** El promedio del volumen del estado estacionario de distribución fue de 76 litros (rango 44-96 litros). Aproximadamente el 90 % del finasteride circulante está ligado a las proteínas plasmáticas. Después de una dosificación múltiple tiene una fase de acumulación lenta. Después de una dosificación con 5 mg/día de finasteride durante 17 días, las concentraciones plasmáticas de finasteride fueron 47 % y 54 % más altas que después de la primera dosis en hombres de 45-60 años de edad y  $\geq$  70 años de edad, respectivamente. Las concentraciones promedio después de 17 días de dosificación fueron de 6.2 ng/ml (rangos de 2.4 -9.8 ng/mL) y 8.1 ng/ml (rango de 1.8 a 19.7 ng/ml), respectivamente, en los dos grupos de esas edades.

Aunque el estado estable no fue alcanzado en este estudio, el promedio a través de las concentraciones plasmáticas en otro estudio realizado en pacientes con HPB (edad promedio 65 años), los cuales recibieron 5 mg/día fue de 9.4 ng/mL (rango 7.1 -13.3 ng/mL), después de un año o más de recibir esta dosificación.

El finasteride atraviesa la barrera hematoencefálica pero no aparece distribuido preferencialmente en el LCR.

Dos estudios clínicos realizados en voluntarios sanos a los cuales se les administraron 5 mg/día de finasteride durante 6-24 semanas demostraron que esta droga alcanzó concentraciones en el semen humano las cuales fueron desde indetectables ( $<0,1$  mg/ml) a 10,54 ng/ml. En un estudio usando métodos de determinación menos sensibles, las concentraciones de finasteride alcanzadas en 16 sujetos que recibieron finasteride a una dosis de 5 mg/día los rangos alcanzados fueron desde indetectables ( $<1.0$  ng/mL) hasta 21 ng/mL. Esto se fundamentó sobre un volumen de eyaculación de 5 mL, la cantidad de finasteride en semen fue 50 -100 partes menor que la dosis de finasteride (5 $\mu$ g), esta no tuvo efecto sobre los niveles de 5 DHT circulantes en los hombres.

**Metabolismo:** El finasteride es extensamente metabolizado en el hígado, primariamente por la vía de la Citocromo P450 3 A4 subfamilia de la enzima. Dos metabolitos el t-butil en el lado de la cadena monohidroxilada y metabolitos del ácido monocarboxílico, han sido identificados, estos no poseen más de un 20 % de actividad inhibitoria sobre la 5 Alfa-reductasa del finasteride.

**Excreción:** En sujetos jóvenes voluntarios sanos, el clearance plasmático promedio de finasteride fue de 165 ml/min (rango 70-279 ml/min.), y la vida media de eliminación plasmática arrojó valores promedio de 6 hs. (rango, de 3-16 horas). Realizando un seguimiento de una dosis oral de 14 C-finasteride administrada en hombres, un promedio del 39 % (rango 32-46%) de la dosis fue excretada en orina en forma de metabolitos, un 57 % (rango, de 51-64 %), fue excretada en las heces.

El valor promedio de la vida media terminal del finasteride en sujetos  $\geq 70$  años de edad fue aproximadamente de 8 hs. (rango 6-15 horas), comparado contra 6 horas (rango 4-12 horas), en sujetos de 45-60 años de edad. El resultado promedio del AUC (0-24hs) luego de 17 días de dosificación fue un 15 % más alto en sujetos  $\geq 70$  años de edad, que en sujetos de 45 – 60 años de edad ( $p=0.02$ ).

### **Poblaciones Especiales:**

**Pediátricas:** La farmacocinética del finasteride no ha sido investigada en pacientes menores a los 18 años de edad.

**Sexo:** no se hallan datos disponibles de la farmacocinética del finasteride en mujeres.

**Geriatría:** No son necesarios ajustes en la dosis en pacientes ancianos. Aunque la tasa de eliminación del finasteride está disminuida en los pacientes ancianos estos hallazgos no fueron clínicamente significativos.

**Raza:** No hay datos disponibles sobre la farmacocinética del finasteride en las diferentes razas debido a que la misma no ha sido estudiada.

**Insuficiencia Renal:** No se necesitan ajustes en la dosificación en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal crónica cuyos clearance de creatinina arrojaron valores en un rango de 9,0 a 55 ml/min AUC, la concentración plasmática máxima, vida media y unión a proteínas después de una dosis única de 14 C-finasteride; los valores obtenidos fueron similares a los obtenidos en voluntarios sanos. La excreción urinaria de metabolitos se halla disminuida en pacientes con insuficiencia renal. Esta disminución estuvo asociada con un incremento en la excreción fecal de metabolitos.

Sin embargo el finasteride fue bien tolerado en pacientes con HPB con función renal normal y que recibieron dosis mayores a los 80 mg/día durante 12 semanas, en donde la exposición de estos pacientes a los metabolitos de la droga fue presumiblemente mucho mayor.

**Insuficiencia Hepática:** El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del finasteride no ha sido estudiada. Por lo tanto deberán adoptarse precauciones en la administración de finasteride en aquellos pacientes que padezcan alteraciones o anormalidades en la función hepática, debido a que el finasteride es extensamente metabolizado en el hígado.

**Interacciones Medicamentosas:** No se han determinado interacciones con otras drogas las cuales hayan tenido una significativa importancia clínica. El finasteride parecería no afectar al sistema del metabolismo enzimático de la citocromo P 450 con respecto a las drogas ligadas al mismo. Los compuestos testeados en el hombre incluyeron: antipirina, digoxina, propranolol, teofilina, warfarina, compuestos sobre los cuales no se hallaron interacciones medicamentosas clínicamente significativas.

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada es de 5 mg una vez por día.

El finasteride puede ser administrado solo o en combinación con el alfa bloqueante doxazosin. Esta medicación puede ser administrada sola o con las comidas.

No se requerirán ajustes en las dosis en pacientes ancianos o con insuficiencia renal.

**CONTRAINDICACIONES:** esta medicación no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la medicación.

Esta medicación también está contraindicada en pacientes embarazadas o que puedan tener el riesgo potencial de quedar embarazadas. Debido a las propiedades que poseen los inhibidores Tipo II de la alfa reductasa de inhibir la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, el finasteride puede causar anormalidades en los genitales externos, de un feto masculino o en una mujer embarazada que recibe finasteride. Si esta droga fuese usada durante el embarazo o si la paciente quedase embarazada deberá ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto masculino que implica el uso de la misma. En ratas hembras dosis bajas de finasteride administradas durante el embarazo han producido anormalidades en los genitales externos en las crías masculinas.

**ADVERTENCIAS:** El finasteride no está indicado en pacientes pediátricos o en mujeres embarazadas ya que la exposición de las mismas a esta droga implica un riesgo para los fetos masculinos.

Las mujeres embarazadas o aquellas con riesgo potencial de quedar embarazadas no deberán manipular comprimidos de finasteride rotos o aplastados debido a la posibilidad de absorción y al subsiguiente riesgo potencial para el feto masculino.

#### **PRECAUCIONES:**

**Generales:** Antes de comenzar la terapia con finasteride deberá realizarse una apropiada evaluación a los fines de identificar otras condiciones tales como: infecciones, cáncer de próstata, vejiga hipotónica, enfermedad constrictiva, u otras alteraciones neurogénicas las cuales puedan confundirse con una HPB.

Los pacientes con un gran volumen urinario residual y/o con un flujo urinario severamente disminuido deberán ser cuidadosamente monitoreados a los fines de realizar un diagnóstico precoz de una uropatía obstructiva. Estos pacientes podrían no ser candidatos a la terapia con finasteride.

La administración de finasteride en pacientes con anormalidades en la función hepática deberá ser realizada con precaución debido al extenso metabolismo hepático de la droga.

**Efectos sobre el PSA y la detección del Cáncer de Próstata:** No se han demostrado beneficios clínicos en pacientes que padecen cáncer de próstata y han sido tratados con finasteride. Los pacientes con HPB y valores de PSA elevados fueron monitoreados en estudios clínicos controlados con determinaciones seriadas de PSA y biopsias prostáticas. En estos estudios de

HPB, el finasteride parecería no alterar la tasa de detección del cáncer de próstata, y la incidencia global del cáncer de próstata no fue significativamente diferente en los pacientes tratados con finasteride vs. los pacientes tratados con placebo.

El finasteride causa una disminución en los niveles séricos de PSA en aproximadamente el 50 % de los pacientes con HPB, ante la presencia del cáncer de próstata. Esta disminución es predecible sobre el rango total de los valores de PSA, aunque pueden variar individualmente en algunos pacientes. El análisis de datos del PSA sobre 3000 pacientes tipo tratados con finasteride durante 6 meses o más, los valores de PSA se hallaron duplicados en comparación con los rangos normales de los pacientes no tratados. Estos ajustes preservan la sensibilidad y especificidad de la determinación del PSA y mantiene la habilidad de la misma para detectar el cáncer de próstata.

Algunos incrementos sostenidos en los niveles de PSA mientras el paciente esta siendo tratado con finasteride deberán ser cuidadosamente evaluados, incluyendo el no cumplimiento de la terapia con finasteride.

Un porcentaje libre (proporción libre del PSA total), puede no estar significativamente disminuido por la terapia con finasteride. La proporción del PSA libre total permanece constante aún bajo la influencia del finasteride. Si los médicos eligen utilizar la proporción de PSA libre total, como una ayuda en la detección del cáncer de próstata en los hombres luego de haber comenzado la terapia con finasteride, los ajustes en estos valores no parecerían ser necesarios.

**Información para los pacientes:** Las mujeres embarazadas o que puedan potencialmente quedar embarazadas no deberán manipular comprimidos de finasteride aplastados o rotos, debido a la posibilidad de absorción del finasteride y el riesgo potencial subsecuente para los fetos masculinos.

Los médicos deberán informar a los pacientes que el volumen eyaculatorio puede estar disminuido en algunos pacientes durante el tratamiento con finasteride. Esta disminución no parecería interferir con la función sexual normal.

Los médicos también deberán instruir a sus pacientes sobre un pronto reporte cuando se presenten algunos cambios en sus mamas tales como nódulos, dolor, descargas por el pezón. También se han informado cambios mamarios tales como: agrandamiento mamario, ablandamiento mamario, y neoplasias mamarias.

Los médicos deberán instruir a sus pacientes sobre la lectura del prospecto contenido en el envase del producto antes de comenzar el tratamiento con finasteride y de releerlo cada vez que el tratamiento con dicha medicación deba ser renovado, a los fines de estar enterados con respecto a la información del producto.

**Interacciones con Drogas/Tests de Laboratorio:** En los pacientes con HPB el finasteride no ha demostrado tener algún efecto sobre los niveles circulantes de prolactina, cortisol, estradiol, hormona estimulante tiroidea o tiroxina. No se observaron efectos significativos o de importancia sobre los perfiles plasmáticos de los lípidos (colesterol total, lipoproteínas de baja y alta densidad y triglicéridos), o sobre la densidad mineral ósea. Un incremento de aproximadamente un 10% fue observado en los valores de la hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), en los pacientes medicados con finasteride, pero los mismos permanecieron dentro del rango normal.

En voluntarios sanos, el tratamiento con finasteride no altera la respuesta de la FSH y la LH a la hormona liberadora de gonadotrofinas, con lo cual el eje hipotalámico- hipofisario- testicular no está afectado.

En el tratamiento durante 24 meses con finasteride se evaluaron los parámetros seminales en voluntarios sanos masculinos, estas determinaciones revelaron efectos no clínicamente significativos sobre la concentración espermática, morfología y el pH. Se observó que el volumen

medio eyaculado disminuyó en 0,6 ml (22,1 %), en los pacientes tratados, con una reducción concomitante del espermatozoides total por eyaculación.

Estos parámetros permanecieron dentro de los rangos normales y fueron reversibles luego de discontinuar la terapia, con un tiempo promedio de 84 semanas para retornar a los valores de la línea de base.

### **Interacciones con drogas:**

No se observaron o identificaron interacciones de importancia con otras drogas. El finasteride parecería no afectar a las drogas que se unen al sistema enzimático de la citocromo P 450 y que son metabolizadas por el mismo. Los compuestos que han sido testeados en el hombre incluyeron: antipirina, digoxina, propranolol, teofilina y warfarina, no encontrándose alteraciones clínicamente significativas con las mismas.

**Otras Terapias Concomitantes:** aunque no se realizaron estudios específicos sobre interacciones, esta medicación fue utilizada concomitantemente en estudios clínicos realizados con las siguientes drogas: ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, alfa bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), analgésicos, anticonvulsivantes, beta bloqueantes, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio, nitritos, inhibidores de la HM-COA reductasa, drogas antiinflamatorias no esteroideas, benzodiazepinas, antagonistas H<sub>2</sub>, y antibióticos quinolónicos, sin evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas.

**Carcinogénesis, Mutagénesis y Alteraciones de la Fertilidad:** No hay evidencia de haber observado un efecto tumorigénico dentro de un estudio realizado durante 24 meses en ratas Sprague-Dawley las cuales recibieron dosis de finasteride superiores a los 160 mg/Kg./día en ratas machos y 320 mg/Kg./día en ratas hembras. Estas dosis produjeron una exposición sistémica en dichos animales la cual fue 111 a 274 veces a las administradas en humanos tomando como base la dosis recomendada de 5 mg/día. Todos los cálculos de exposición estuvieron basados sobre un cálculo del AUC (0-24 hs), para animales y un promedio del AUC (0-24 hs), para hombres (0.4µ h/ml).

En un estudio sobre carcinogenicidad llevado a cabo durante 19 meses sobre ratones CD1, se observó un incremento en el desarrollo de adenomas testiculares de las células de Leydig el cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ), cuando estos recibieron una dosis de 250 mg/Kg./día, aproximadamente 228 veces (la exposición humana a la droga). Cuando se administraron en ratones dosis de 25mg/Kg./día (23 veces la exposición humana estimada a la droga) y en ratas dosis  $\geq 40$  mg/Kg./día (39 veces la exposición humana estimada a la droga), se observó un incremento en la incidencia de hiperplasia en las células de Leydig. Una correlación positiva entre los cambios proliferativos en las células de Leydig y un incremento sérico en los niveles de LH (2 a 3 veces por encima del control), ha sido demostrado en ambas especies de roedores tratados con altas dosis de finasteride. No se observaron cambios en las células de Leydig relacionados con la droga cuando ratas o perros fueron tratados durante 1 año con dosis de finasteride de 20 mg/Kg./día y 45 mg/Kg./día (30 a 350 veces la exposición humana a la droga), o en ratones tratados durante 19 meses con 2.5 mg/Kg./día, (2.3 veces la exposición humana estimada a la droga).

No se observó evidencia de mutagenicidad en un ensayo bacteriano realizado in vitro, en un ensayo sobre mutagenicidad realizado sobre células de mamífero o en ensayo in vitro realizado

sobre una elusión alcalina. Se realizó un ensayo in vitro sobre aberraciones cromosómicas utilizando células de ovario de hámster chino, en el mismo se observó un leve incremento de las aberraciones cromosómicas. Estas concentraciones correspondieron a 4000 a 5000 veces los niveles plasmáticos pico en el hombre cuando se administra una dosis total de 5 mg.

En un ensayo in vivo sobre aberraciones cromosómicas realizado en ratones, no se observaron incrementos en las aberraciones cromosómicas relacionadas al tratamiento cuando se administró una dosis máxima tolerada de 250 mg/Kg./día (228 veces la exposición humana a la droga) como determinante en los estudios de carcinogenicidad.

En los conejos sexualmente maduros tratados con una dosis de finasteride de 80 mg/Kg./día (543 veces la exposición humana a la droga) durante más de 12 semanas, no se observaron efectos sobre la fertilidad, el recuento espermático o el volumen eyaculatorio. En ratas sexualmente maduras tratadas con 80 mg/Kg./día de finasteride (61 veces la exposición humana a la droga), no se observaron efectos significativos sobre la fertilidad luego de 6 a 12 semanas de tratamiento, sin embargo cuando el tratamiento fue continuado durante un lapso superior a las 24 a 30 semanas, se observó una aparente disminución de la fertilidad, fecundidad, asociadas a una disminución significativa del peso de las vesículas seminales y la próstata. Todos estos efectos fueron reversibles dentro de las 6 semanas de haber discontinuado el tratamiento. No se evidenciaron efectos adversos de la droga sobre los testículos o el performance de apareamiento en ratas y conejos. La disminución de la fertilidad en las ratas tratadas con finasteride es secundaria a su efecto sobre los órganos sexuales accesorios (próstata y vesículas seminales), dando como resultado una falla en la forma del plug seminal. Esta estructura anatómica es esencial para la fertilidad en las ratas, pero no es relevante en el hombre.

**Embarazo:** Categoría X.

El uso del finasteride está contraindicado en mujeres.

La administración de finasteride en ratas embarazadas en un rango de dosis de 100µg/Kg./día a 100mg/Kg./día (1-1000 la dosis recomendada en humanos de 5 mg/día), dio como resultado el desarrollo de una hipospadia dosis dependiente en el 3.6 al 100% de las proles machos. Las ratas embarazadas procrearon proles machos con una disminución en el peso de la próstata y de las vesículas seminales, separación prepucial retardada y un desarrollo transitorio de los pezones cuando se administró finasteride a una dosis de 30µg/Kg./día ( $\geq 3/10$  de las dosis recomendada en humanos de 5 mg/día), se observó también una disminución de la distancia anogenital cuando se administró finasteride a una dosis de  $\geq 3\mu\text{g/Kg./día}$  ( $\geq 3/100$  la dosis recomendada en humanos de 5 mg/día). El período crítico durante el cual estos efectos pueden ser inducidos en ratas machos ha sido definido estar presente entre los días 16-17 del período de gestación. Los cambios descritos en los párrafos superiores son efectos farmacológicos esperados de las drogas pertenecientes a la Clase Tipo II inhibidores de la 5-alfa reductasa y son similares a los reportados en machos masculinos con una deficiencia genética de la 5-alfa reductasa. No se observaron anomalías en las proles femeninas las cuales fueron expuestas a alguna dosis de finasteride en el útero.

No se observaron anomalías en el desarrollo de la primera generación filial (F1) de proles machos o hembras resultantes del apareamiento con ratas machos tratados con finasteride (80 mg/Kg./día, 61 veces el tiempo de exposición en humanos a la droga) y con hembras no tratadas. La administración de 3 mg/Kg./día de finasteride (30 veces la dosis recomendada en humanos de 5 mg/día), durante la gestación tardía y el período de lactancia dio como resultado una ligera

disminución de la fertilidad en las proles F1 de machos. Este efecto no fue observado en las proles hembras. No se han observado evidencias de malformaciones en los fetos de conejos expuestos al finasteride desde el día 6 al 18 del período de gestación con dosis superiores a los 100mg/Kg./día (1000 veces la dosis recomendada en humanos de 5 mg/Kg./día). Sin embargo, los efectos sobre los genitales masculinos no deben ser esperados debido a que los conejos no fueron expuestos durante el período crítico de desarrollo de su sistema genital.

Los efectos sobre la exposición in útero del finasteride durante el período embrionario y el desarrollo fetal fueron estudiados y evaluados en los monos Rhesus (días 20-100 del período de gestación), una de las especies más predictivas del desarrollo humano, más que las ratas y los conejos. La administración intravenosa de finasteride en monas embarazadas a altas dosis diarias 800 ng/día (al menos 60 a 120 veces la exposición más alta estimada en una mujer embarazada por el semen de un hombre el cual está tomando 5 mg/día), dio como resultado el no desarrollo de anomalías en los fetos machos. En confirmación de la relevancia del modelo desarrollado en los monos rhesus para el desarrollo fetal humano, la administración de una dosis de oral de finasteride (2 mg/Kg./día 20 veces la dosis recomendada en humanos de 5 mg/día o aproximadamente 1-2 millones de veces que la exposición estimada más alta al finasteride desde el semen de un hombre tomando 5 mg/día), las monas embarazadas gestaron fetos machos con anomalías en sus genitales externos. No se observaron otras anomalías en los fetos masculinos y no fueron observadas otras anomalías relacionadas con la administración de finasteride en los fetos hembras con cualquier otra dosis de la droga.

**Madres en Período de Lactancia:** El finasteride no está indicado para ser utilizado en mujeres. No se conoce si esta droga puede ser excretada y estar presente en la leche humana.

**Uso Pediátrico:** esta medicación no está indicada para ser usada en pacientes pediátricos debido a que su efectividad y seguridad en este tipo de pacientes no ha sido establecida.

**Uso en Pacientes Geriátricos:** De acuerdo a un estudio clínico en el cual se incluyeron pacientes cuyas edades oscilaron entre los 65 y 75 años o más; no se observaron diferencias globales en la seguridad y efectividad de la droga en este tipo de pacientes y en los pacientes más jóvenes, otros reportes provenientes de otros estudios clínicos no identificaron diferencias en las respuestas a esta medicación entre los pacientes ancianos y los pacientes más jóvenes. Por lo tanto no serán necesarios ajustes en la dosis en este tipo de pacientes.

**REACIONES ADVERSAS:** De acuerdo a los estudios clínicos realizados con la droga se han observado las siguientes reacciones adversas.

<b>Finasteride 1° Año</b>	<b>%</b>	<b>Finasteride Años 2,3,4</b>	<b>%</b>
<b>Impotencia</b>	<b>8.1</b>	<b>Impotencia</b>	<b>5.1</b>
<b>Disminución de la libido</b>	<b>6.4</b>	<b>Disminución de la libido</b>	<b>2.6</b>
<b>Disminución del volumen de eyaculación</b>	<b>3.7</b>	<b>Disminución del volumen de eyaculación</b>	<b>1.5</b>
<b>Alteraciones en la eyaculación</b>	<b>0.8</b>	<b>Alteraciones en la eyaculación</b>	<b>0.2</b>
<b>Mamas</b>	<b>0.5</b>	<b>Mamas</b>	<b>1.8</b>
<b>Agrandamiento mamario</b>	<b>0.5</b>	<b>Agrandamiento mamario</b>	<b>1.8</b>
<b>Ablandamiento mamario</b>	<b>0.4</b>	<b>Ablandamiento mamario</b>	<b>0.7</b>
<b>Rash</b>	<b>0.5</b>	<b>Rash</b>	<b>0.5</b>

Cuando se combinaron Finasteride + Doxazosin en un estudio clínico se observaron las siguientes reacciones adversas:

Reacción Adversa	Doxazosin %	Finasteride %	Combinación %
<b>Corporales</b>			
Astenia	15.7	5.3	16.8
Cefaleas	4.1	2.0	2.3
<b>Cardiovascular</b>			
Hipotensión	3.4	1.2	1.5
Hipotensión postural	16.7	9.1	17.8
<b>Metabólicas y Nutricionales</b>			
Edemas periféricos	2.6	1.3	1.3
<b>Nerviosos</b>			
Vértigo, mareos	17.7	7.4	23.2
Disminución de la libido	7.0	10.0	11.6
Somnolencia	3.7	1.7	3.1
<b>Respiratorios</b>			
Disnea	2.1	0.7	1.9
Rinitis	1.3	1.0	2.4
<b>Urogenital</b>			
Eyaculación anormal	4.5	7.2	14.1
Ginecomastia	1.1	2.2	1.5
Impotencia	14.4	18.5	22.6
Función sexual anormal	2.0	2.5	3.1

**Experiencia Post-Marketing:** Se han reportado las siguientes reacciones adversas:

- Reacciones de hipersensibilidad las cuales incluyeron prurito, urticaria y sudoración de cara y labios.
- Dolor testicular.

**SOBREDOSIFICACIÓN:** Algunos pacientes han recibido dosis únicas de finasteride mayores a los 400 mg y dosis múltiples mayores a los 80 mg/día, durante 3 meses sin que se observasen eventos adversos. Hasta que se obtenga alguna información futura, no se puede recomendar un tratamiento específico para una sobredosis de Finasteride.

En ratones machos y hembras se ha observado una letalidad significativa con dosis orales únicas de 1500 mg/m<sup>2</sup> (500 mg/Kg./día), también se observó el mismo efecto cuando se administraron dosis orales únicas de 2360 mg/m<sup>2</sup> (400 mg/Kg.) y 5900 mg/m<sup>2</sup> (1000 mg/Kg.), en ratas machos y hembras respectivamente.

En caso de intoxicación aguda concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de de Toxicología:

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

Hospital A Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital Fernández: (011) 4801-5555  
Hospital Dr. Juan P. Garrahan (011) 4941-6191/6012.

**PRESENTACIÓN:** Finasteride SERVYCAL se presenta en envases conteniendo 30-60 y 90 comprimidos recubiertos.

**CONSERVACIÓN:** Conservar a una temperatura ambiente inferior a los 30°C, protegido de la luz.

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

### **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

Se recomienda a los pacientes medicados con Finasteride SERVYCAL leer cuidadosamente el siguiente inserto, como así también cada vez que Ud. sea nuevamente tratado con este producto y de la misma forma cada vez que se le efectúe algún cambio en la dosificación del mismo.

Recuerde siempre que este inserto nunca puede, ni debe reemplazar a las explicaciones y/o conversaciones que Ud. deba tener con su médico sobre de dicha medicación.

Asimismo se recuerda a los pacientes medicados con el producto conversar detenidamente con su médico sobre cuando comenzar el tratamiento con dicho medicamento y los chequeos regulares que deberá realizar mientras esté siendo tratado con esta medicación.

#### **1) ¿Por qué Ud. está siendo tratado con Finasteride Servycal?**

Su doctor lo ha medicado con este producto debido a que Ud. padece de una patología prostática benigna llamada Hipertrofia Prostática Benigna (HPB).

#### **¿Qué necesita saber Ud. mientras está tomando Finasteride Servycal?**

- 1) **Deberá ver a su médico regularmente:** Mientras está tomando esta medicación Ud. deberá realizar chequeos regularmente. Su doctor deberá saber cuando están hechos dichos chequeos.
- 2) **Efectos Adversos:** Todas las drogas prescritas por el médico pueden causar efectos adversos. Los efectos adversos producidos por el finasteride pueden incluir: Impotencia (discapacidad para tener una erección) o una disminución del deseo sexual. En algunos hombres medicados con esta droga han padecido o tenido cambios o problemas en la eyaculación, tales como una disminución en la cantidad de semen liberado durante el acto sexual. Esta disminución en la cantidad de semen parecería no interferir con la función sexual normal. En algunos casos estos efectos pueden continuar mientras el paciente esté recibiendo la medicación. Adicionalmente algunos hombres pueden padecer agrandamiento y/o ablandamiento de sus glándulas mamarias; cuando estos síntomas aparezcan Ud. deberá consultar o avisar rápidamente a su médico, de la misma forma deberá procederse cuando se produzcan en sus mamas: nódulos o secreciones por el pezón. Se han reportado también en algunos pacientes reacciones alérgicas tales como rash, picazón, urticaria y sudoración de labios y cara. Raramente se ha reportado dolor testicular.

Deberá conversar con su médico acerca de los eventos adversos producidos por el medicamento antes de comenzar a tomar el mismo o si en algún momento Ud. piensa que está padeciendo algún efecto adverso.

- 3) **Chequeos para cáncer de próstata:** su médico le ha prescrito finasteride para la HPB sintomática y no para el cáncer de próstata. Pero un hombre puede padecer al mismo tiempo HPB y cáncer de próstata. Usualmente los médicos recomiendan un chequeo anual para detectar el cáncer de próstata a partir de los 50 años de edad o a partir de los 40 años si hay antecedentes familiares de cáncer de próstata. Estos chequeos deberán continuar mientras Ud. esté tomando dicha medicación debido a que el finasteride no es un tratamiento para el cáncer de próstata.
- 4) **PSA (antígeno prostático específico):** Su médico puede indicarle realizar un test en sangre llamado PSA. El finasteride puede alterar los valores de dicho test. Para mayor información consulte a su médico.
- 5) **Advertencia sobre el Finasteride y el embarazo:** Esta medicación debe ser usada solamente en hombres. Las mujeres embarazadas o que potencialmente puedan estarlo no deberán manipular comprimidos rotos o aplastados de finasteride. Si una mujer embarazada que tiene un bebé de sexo masculino, absorbe por vía oral o a través de la piel el principio activo de la droga, esta medicación puede causar que el bebé nazca con alteraciones o anormalidades en sus órganos sexuales. Esta medicación se presenta en comprimidos recubiertos para evitar o prevenir el contacto con el principio activo cuando se manipulan dichos comprimidos. Se deberá evitar la rotura o el aplastamiento de los mismos.

Si una mujer embarazada toma contacto con el principio activo del Finasteride SERVYCAL deberá consultar con su médico.

Deberá recordarse que esto se aplica solamente para mujeres embarazadas o aquéllas que potencialmente puedan quedar embarazadas.

### **¿Cómo debo tomar Finasteride Servycal?**

Ud. deberá seguir estrictamente las indicaciones de su médico sobre como tomar dicha medicación, ésta deberá ser tomada cada día. La medicación podrá ser tomada con o entre las comidas. Deberá evitarse olvidar la toma de dicha medicación, para que no ocurra lo anteriormente descrito puede ser de alguna ayuda tomarla todos los días a la misma hora.

Su médico puede prescribirle este medicamento con otros medicamentos tales como un alfa bloqueante llamado doxazosin, el cual puede ayudarle a un mejor manejo de HPB.

No comparta o indique este medicamento a ninguna otra persona ya que el mismo ha sido indicado solamente para Ud.

Guarde este medicamento fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT) de la Nación.

Certificado N°: 44.447

SERVYCAL S.A.

José Ingenieros 2489 - (B1636EPS) OLIVOS- PCIA DE BS.AS.-ARGENTINA.

Tel./Fax: 54-11-4794-9382 [www.servycal.com](http://www.servycal.com)

Directora Técnica: Pamela Carla Marcuzzi – Farmacéutica, Bioquímica

Elaborado en: Arengreen 830 (C1407 CYH) - Capital Federal–Argentina.

Revisión: 06 / 2006

