FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Finasterida Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de finasterida.

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 97,583 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos son biconvexos y de color azul claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Finasterida Mylan está indicada en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HPB) sintomática en varones con aumento de tamaño de la próstata con objeto de:

- Mejorar los síntomas.
- Reducir el riesgo de retención urinaria aguda.
- educir la necesidad de cirugía, incluidas la resección transuretral de la próstata (RTUP) y la prostatectomía.

Finasterida Mylan produce regresión del crecimiento prostático, mejora el flujo urinario y mejora los síntomas relacionados con la HPB.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología recomendada es un comprimido diario de 5 mg, con o sin alimentos.

Finasterida Mylan puede administrarse solo o en combinación con el alfa-bloqueante doxazosina (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

Pacientes con insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con grados variables de insuficiencia renal (aclaramientos de creatinina de hasta sólo 9 ml/min), dado que los estudios farmacocinéticos no indicaron ningún cambio de la eliminación de finasterida.

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis, aunque los estudios farmacocinéticos indicaron que la eliminación de finasterida desciende algo en los pacientes mayores de 70 años.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica
Finasterida no se debe utilizar en la población pediátrica.
No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.

4.3. Contraindicaciones

El uso de finasterida no está indicado en las mujeres ni en los niños.

Finasterida está contraindicado en las siguientes situaciones:
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo - Utilización en las mujeres que están o pueden estar embarazadas (ver sección 4.6 Embarazo y lactancia, *Exposición a Finasterida – Riesgo para el feto varón).*

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales
Antes de comenzar el tratamiento con finasterida se debe realizar una evaluación cuidadosa para descartar otras patologías: infección, cáncer de próstata, estenosis, vejiga hipotónica u otros trastornos neurógenos que podrían semejarse a una hiperplasia prostática benigna.

Para evitar complicaciones obstructivas es importante que los pacientes con gran residuo urinario y/o una disminución intensa del flujo urinario sean cuidadosamente vigilados. La posibilidad de cirugía podría ser una opción.

La consulta de un urólogo se debe considerar en los pacientes tratados con finasterida.

Efectos sobre el antígeno prostático específico (*APE) y la detección del cáncer de próstata*
No se ha demostrado un efecto clínico beneficioso en los pacientes con cáncer de próstata tratados con 5 mg de finasterida. Se vigiló a pacientes con HPB y niveles de antígeno prostático específico (APE) elevados en estudios clínicos controlados con determinación seriada de APE y biopsias prostáticas repetidas. En estos estudios de HPB, no parecía que 5 mg de finasterida alterasen la tasa de detección del cáncer de próstata, y la incidencia global de cáncer de próstata no varió significativamente en los pacientes tratados con 5 mg de finasterida y con un placebo.

Antes de comenzar el tratamiento con finasterida, y periódicamente durante su administración, se recomienda realizar un tacto rectal y otras evaluaciones dirigidas al diagnóstico del cáncer de próstata. También se utilizan los niveles séricos APE para detectar el cáncer de próstata. Generalmente, un nivel basal de APE > 10 ng/ml (Hybritech) exige realizar una nueva evaluación y considerar la biopsia; si existen niveles de APE comprendidos entre 4 y 10 ng/ml, se recomienda efectuar una nueva evaluación. Existe un solapamiento notable en los niveles de APE entre los varones con y sin cáncer de próstata. Por consiguiente, los valores de APE dentro de los límites de referencia normales en varones con HPB no descartan el cáncer de próstata, independientemente del tratamiento con finasterida. Un valor basal de APE < 4 ng/ml no excluye la existencia de cáncer de próstata.

Finasterida produce un descenso aproximado del 50% de las concentraciones séricas de APE en los pacientes con HPB, incluso con cáncer de próstata. Al evaluar los datos de los niveles séricos de APE en los pacientes con HPB tratados con finasterida es preciso tener en cuenta este descenso, que no descarta la presencia concomitante de un cáncer de próstata. Dicho descenso es previsible independientemente de los valores de APE, aunque puede variar en cada paciente. En el análisis de los datos del APE de más de 3.000 pacientes incluidos en el Estudio sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo de 5 mg de finasterida (PLESS), realizado durante 4 años según un diseño doble ciego y controlado con placebo, se confirmó que, en los pacientes típicos tratados con 5 mg de finasterida durante al menos seis meses, los valores de APE deben multiplicarse por dos para su comparación con los límites normales de los varones no tratados. Este

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ajuste permite mantener la sensibilidad y especificidad de la determinación del APE y su capacidad para detectar el cáncer de próstata.

Es preciso evaluar cuidadosamente todo aumento sostenido de los niveles del APE en los pacientes tratados con finasterida, sin olvidar el posible incumplimiento del tratamiento con finasterida.

El porcentaje de APE libre no desciende significativamente con finasterida. La relación de APE libre y total permanece constante incluso bajo la influencia de finasterida. Cuando el porcentaje de APE libre se utiliza como ayuda en la detección del cáncer de próstata, no es necesario ajustar su valor.

Interacciones entre el fármaco y las pruebas analíticas

Efecto sobre los niveles del APE
La concentración sérica de APE guarda relación con la edad y el volumen de la próstata del paciente, y el volumen prostático guarda relación con la edad del paciente. Al evaluar las determinaciones analíticas del APE es preciso considerar que los niveles del APE descienden en los pacientes tratados con finasterida. En la mayoría de los pacientes se observa un descenso rápido del APE en los primeros meses de tratamiento, y a partir de este momento los niveles de APE se estabilizan en un nuevo nivel basal. Este nivel basal postratamiento es aproximadamente la mitad del valor previo al tratamiento. Por consiguiente, como norma general, en los pacientes tratados con finasterida durante al menos seis meses los valores de APE deben multiplicarse por dos a efectos de comparación con los límites normales en varones no tratados. Para una interpretación clínica, ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, *Efectos sobre el antígeno prostático específico* (*APE) y la detección del cáncer de próstata.*

Cáncer de mama en hombres
Se ha notificado cáncer de mama en hombres que tomaron finasterida 5 mg durante los ensayos clínicos y durante el período de uso después de la comercialización. Los médicos deben indicar a sus pacientes que informen inmediatamente de cualquier cambio en el tejido mamario, como bultos, dolor, ginecomastia o secreción del pezón.

Población pediátrica
Finasterida no está indicado para uso en niños.
La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Lactosa
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Insuficiencia hepática
El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de finasterida no ha sido estudiado.

ALTERACIONES DEL ESTADO DE ÁNIMO Y DEPRESIÓN
Se han notificado alteraciones del estado de ánimo, incluido estado de ánimo deprimido, depresión y, con menor frecuencia, ideación suicida en pacientes tratados con finasterida 5 mg. Se debe supervisar a los pacientes en relación a síntomas psiquiátricos y si estos ocurren, se debe indicar al paciente que busque consejo médico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han identificado interacciones farmacológicas de importancia clínica. La finasterida se metaboliza principalmente a través del citocromo P450 3A4, aunque no parece afectar de forma importante al mismo. Aunque se estima que el riesgo de que finasterida afecte a la farmacocinética de otros medicamentos es bajo, es probable que inhibidores e inductores del citocromo P450 3A4 afecten a la concentración plasmática de finasterida. Sin embargo, basándonos en los márgenes de seguridad establecidos, es

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

improbable que cualquier incremento debido al uso concomitante de tales inhibidores sea clínicamente relevante.
Los compuestos que han sido probados en el hombre incluyen propranolol, glibenclamida, digoxina, warfarina, teofilina y fenazona y no se encontraron interacciones clínicamente significativas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Finasterida está contraindicado para uso en las mujeres que estén o puedan estar embarazadas (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Dada la capacidad que poseen los inhibidores de la 5α-reductasa de tipo II para inhibir la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona, estos fármacos, incluida finasterida, pueden producir malformaciones de los genitales externos en los fetos varones cuando se administran a la mujer embarazada.

Exposición a Finasterida – Riesgo para el feto varón
Las mujeres que estén o puedan estar embarazadas no deben manipular comprimidos machacados o partidos de finasterida, dada la posible absorción de finasterida y el consiguiente riesgo potencial para el feto varón (ver sección 4.6 Embarazo y lactancia). Los comprimidos de finasterida tienen un recubrimiento que evita el contacto con el producto activo cuando se manipula normalmente, siempre que los comprimidos no se partan ni se machaquen.

Se han recuperado pequeñas cantidades de finasterida del semen de sujetos que reciben finasterida 5 mg/día. Se desconoce si el feto masculino puede verse gravemente afectado si su madre está expuesta al semen de un paciente que está siendo tratado con finasterida. Cuando la pareja sexual del paciente está o pudiera estar embarazada, se recomienda que el paciente minimice la exposición de su pareja al semen.

Lactancia
No está indicada la utilización de finasterida en las mujeres. Se desconoce si finasterida se excreta en la leche humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos conocidos que sugieran que finasterida pueda afectar la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son impotencia y disminución de la libido. Estas reacciones adversas se producen en las primeras fases del tratamiento y en la mayoría de los pacientes se resuelven al continuar con el tratamiento.
Las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos y/o el uso después de la comercialización con 5 mg de finasterida y/o a dosis más bajas de finasterida, se enumeran a continuación.
La frecuencia de reacciones adversas se determina como sigue:
Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10)>, poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

No se puede determinar la frecuencia de reacciones adversas notificadas durante el uso posterior a la comercialización, ya que proceden de notificaciones espontáneas.

Clasificación de órganos del sistema	**Frecuencia: reacciones adversas**
Trastornos del sistema inmunológico	*Frecuencia no conocida:* reacciones de hipersensibilidad como angioedema (incluyendo hinchazón de labios,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	lengua, garganta y de la cara)
Trastornos psiquiátricos	*Frecuentes:* disminución de la libido *Frecuencia no conocida:* depresión, disminución de la libido que continúa después de discontinuar el tratamiento, ansiedad
Trastornos cardiacos	*Frecuencia no conocida:* palpitación
Trastornos hepatobiliares	*Frecuencia no conocida*: enzimas hepáticas aumentadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	*Poco frecuente:* erupción cutánea *Frecuencia no conocida:* prurito, urticaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	*Frecuentes:* impotencia *Poco frecuentes:* trastornos de la eyaculación, hipersensibilidad mamaria, crecimiento mamario *Frecuencia no conocida:* dolor testicular, disfunción eréctil que continúa después de la discontinuación del tratamiento, infertilidad masculina y/o calidad seminal pobre
Exploraciones complementarias	*Frecuentes:* disminución del volumen de eyaculación

Además, en los ensayos clínicos y durante el uso posterior a la comercialización se ha notificado cáncer de mama en varón (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Tratamiento médico de los síntomas prostáticos (MTOPS)
El estudio MTOPS comparó finasterida 5 mg/día (n=768), doxazosina 4 u 8 mg/día (n=756), el tratamiento combinado de finasterida 5 mg/día y doxazosina 4 u 8 mg/día (n=786) y placebo (n=737). En este estudio, el perfil de seguridad y tolerabilidad del tratamiento combinado fue normalmente consecuente con los perfiles de los componentes individuales. La incidencia del trastorno de eyaculación en pacientes recibiendo tratamiento combinado fue comparable a la suma de las incidencias de esta reacción adversa para las dos monoterapias.

Otros datos a largo plazo
En un ensayo de 7 años controlado con placebo que incluyó a 18.882 hombres sanos, de los cuales 9.060 tenían datos de biopsia de próstata disponibles para el análisis, el cáncer de próstata fue detectado en 803 (18,4%) de los hombres que recibieron 5 mg de finasterida y en 1.147 (24,4%) hombres que recibieron placebo. En el grupo de 5 mg de finasterida, 280 (6,4%) tenían cáncer de próstata con puntuaciones de Gleason de 7-10 detectados en la biopsia frente a 237 (5,1%) de los hombres en el grupo placebo. Análisis adicionales sugieren que el aumento de la prevalencia del cáncer de próstata de alto grado observado en el grupo de finasterida 5 mg puede explicarse por un sesgo de detección debido al efecto de la finasterida 5 mg en el volumen de la próstata. Del total de casos de cáncer de próstata diagnosticados en este estudio, aproximadamente el 98% fueron clasificados como intracapsulares (estadío clínico T1 o T2) al momento del diagnóstico. El significado clínico de los datos Gleason 7-10 se desconoce.

Pruebas de laboratorio
Cuando se evalúan determinaciones de laboratorio de APE, se debe considerar el hecho de que los niveles de APE disminuyeron en los pacientes tratados con finasterida (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9. Sobredosis

Los pacientes han recibido dosis únicas de hasta 400 mg de finasterida y dosis múltiples de hasta 80 mg/día durante tres meses sin que se observaran reacciones adversas.

No se recomienda ningún tratamiento específico de la sobredosis de finasterida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la testosterona-5-alfa reductasa, código ATC: G04CB01.

Mecanismo de acción
Finasterida un compuesto 4-azasteroideo sintético, es un inhibidor específico de la 5α-reductasa de tipo II, una enzima intracelular que metaboliza la testosterona para convertirla en un andrógeno más potente, la dihidrotestosterona (DHT). En la hiperplasia prostática benigna (HPB), el aumento de tamaño de la próstata depende de la conversión de la testosterona en DHT dentro de la próstata. Finasterida es muy eficaz para reducir la DHT circulante e intraprostática. Finasterida no posee afinidad por los receptores androgénicos.

Eficacia clínica y seguridad
En el Estudio sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo de finasterida (PLESS) se valoró el efecto del tratamiento con 5 mg de finasterida sobre los episodios urológicos relacionados con la HPB (intervención quirúrgica [p. ej., resección transuretral de la próstata y prostatectomía] o retención urinaria aguda que exigiera sondaje) durante un período de 4 años en 3.016 pacientes con síntomas moderados o graves de HPB. En este estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el tratamiento con 5 mg de finasterida redujo el riesgo de todos los episodios urológicos en un 51% y también se acompañó de una regresión importante y sostenida del volumen de la próstata, y de un aumento sostenido del flujo urinario máximo y de mejoría de los síntomas.

La hiperplasia prostática benigna (HPB) se produce en la mayoría de los varones a partir de los 50 años de edad, y su prevalencia aumenta con la edad. Los estudios epidemiológicos indican que el aumento de tamaño de la próstata triplica el riesgo de padecer retención urinaria aguda o tener que someterse a cirugía prostática. Asimismo, la probabilidad de que aparezcan síntomas urinarios moderados o graves o una disminución del flujo urinario es 3 veces mayor en los varones con próstata agrandada que en los que tienen próstatas más pequeñas.

El desarrollo y crecimiento de la próstata y el desarrollo posterior de HPB dependen de un andrógeno potente, la dihidrotestosterona (DHT). La testosterona, secretada por los testículos y las glándulas suprarrenales, es convertida rápidamente en DHT por la 5α-reductasa de tipo II, sobre todo en la próstata, el hígado y la piel, en donde más tarde se une de forma preferente a los núcleos celulares de esos tejidos.

Finasterida es un inhibidor competitivo de la 5α-reductasa de tipo II humana, con la que forma lentamente un complejo enzimático estable. El recambio de este complejo es sumamente lento ($t_{1/2}$ ~ 30 días). Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que finasterida es un inhibidor específico de la 5α-reductasa de tipo II, y que no posee afinidad por los receptores de los andrógenos.

Con una dosis única de 5 mg de finasterida se obtenía una reducción rápida de la concentración sérica de DHT, observándose un efecto máximo después de 8 horas. Aunque los niveles plasmáticos de finasterida variaron a lo largo de 24 horas, los niveles séricos de DHT permanecieron constantes durante este período, lo que indica que las concentraciones plasmáticas del fármaco no se relacionan directamente con las concentraciones plasmáticas de DHT.

Los datos obtenidos en los estudios descritos a continuación, que demuestran una reducción del riesgo de retención urinaria aguda y de cirugía, mejoría de los síntomas relacionados con la HPB, aumento del flujo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

urinario máximo y disminución del volumen de la próstata, indican que la finasterida invierte la progresión de la HPB en los varones con aumento del tamaño de la próstata.

En un principio se evaluó la administración de 5 mg/día de finasterida en pacientes con síntomas de HPB y aumento de tamaño prostático demostrado por tacto rectal en dos estudios de fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de un año de duración, y en sus extensiones en régimen abierto durante 5 años. De los 536 pacientes aleatorizados inicialmente para recibir 5 mg/día de finasterida, 234 completaron los 5 años adicionales de tratamiento y estaban disponibles para el análisis. Los parámetros de eficacia fueron la puntuación de síntomas, el flujo urinario máximo y el volumen de la próstata.

Asimismo, se evaluó finasterida en el PLESS, un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 4 años de duración. En este estudio se valoró el efecto del tratamiento con 5 mg/día de finasterida sobre los síntomas de HPB y los episodios urológicos relacionados con la HPB (intervención quirúrgica [p. ej., resección transuretral de próstata y prostatectomía] o retención urinaria aguda que exigiera sondaje). Se distribuyó aleatoriamente en el estudio a 3.040 pacientes (1.524 a finasterida, 1.516 al placebo) de edades comprendidas entre 45 y 78 años con síntomas moderados o graves de HPB y con un crecimiento de la próstata demostrado mediante tacto rectal, de los que 3.016 pacientes fueron evaluables con respecto a la eficacia. Completaron los 4 años del estudio 1.883 sujetos (1.000 en el grupo de finasterida y 883 en el de placebo). También se evaluaron el flujo urinario máximo y el volumen de la próstata.

Efecto sobre la retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía

En el estudio PLESS de 4 años se requirió cirugía o se produjo retención urinaria aguda que precisó sondaje en el 13,2% de los pacientes que tomaron placebo, en comparación con el 6,6% de los que recibieron 5 mg de finasterida, lo que representa una reducción del 51% del riesgo de cirugía o retención urinaria aguda a lo largo de 4 años. Con 5 mg de finasterida se redujo el riesgo de cirugía en un 55% (10,1% con placebo frente al 4,6% con finasterida), y el de retención urinaria aguda en un 57% (6,6% con placebo frente al 2,8% con finasterida). La reducción del riesgo era evidente entre los grupos de tratamiento en la primera evaluación (4 meses), y se mantuvo a lo largo de los 4 años del estudio. En la tabla 1 siguiente se muestran la frecuencia de aparición y la reducción del riesgo de los episodios urológicos durante el estudio.

Tabla 1
TASAS DE EPISODIOS URÓLOGICOS Y REDUCCIÓN DEL RIESGO CON FINASTERIDA A LO LARGO DE 4 AÑOS

Episodios urológicos	**Porcentaje de Pacientes**		**Reducción** del riesgo
	Placebo (n = 1503)	**Finasterida 5 mg (n = 1513)**	
Cirugía o retención urinaria aguda	13,2%	6,6%	51%*
Cirugía†	10,1%	4,6%	55%*
TURP	8,3%	4,2%	49%*
Retención urinaria aguda	6,6%	2,8%	57%*

† Cirugía relacionada con la HPB
* p<0,001

Efecto sobre la puntuación de síntomas

En los dos estudios de fase III de un año de duración, las puntuaciones medias totales de síntomas descendieron ya en la segunda semana en relación con la situación basal. En estos estudios se observó una mejoría importante de los síntomas a los 7 y a los 10 meses en comparación con placebo. Aunque en algunos pacientes se observó una mejoría precoz de los síntomas urinarios, generalmente era necesario un ensayo terapéutico de al menos 6 meses para valorar si se había logrado una respuesta beneficiosa en el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

alivio de los síntomas. La mejoría de los síntomas de HPB se mantuvo durante el primer año y a lo largo de los 5 años adicionales de los estudios de extensión.

En el estudio PLESS de 4 años de duración los pacientes tenían síntomas moderados o graves en la situación basal (media aproximada de 15 puntos en una escala de 0 a 34 puntos). En los pacientes que siguieron en tratamiento durante los 4 años del estudio 5 mg de finasterida mejoraron la puntuación de los síntomas en 3,3 puntos, frente a 1,3 puntos en el grupo de placebo (p <0,001). En los pacientes tratados con 5 mg de finasterida se demostró una mejoría de la puntuación de los síntomas al año, que se mantenía a los 4 años. Las puntuaciones de los síntomas mejoraron en los pacientes tratados con placebo en el primer año, pero empeoraron posteriormente. Los pacientes con síntomas moderados o graves en la situación basal solían experimentar la mayor mejoría de la puntuación de los síntomas.

Efecto sobre el flujo urinario máximo
En los dos estudios de fase III de un año de duración, el flujo urinario máximo aumentó notablemente a las 2 semanas en comparación con el basal. En estos estudios se observó un aumento importante del flujo urinario máximo a los 4 y a los 7 meses en comparación con placebo. Este efecto se mantuvo durante el primer año y a lo largo de los 5 años adicionales de los estudios de extensión.

En el estudio PLESS de 4 años de duración se produjo una clara separación entre los grupos de tratamiento con respecto al flujo urinario máximo en favor de 5 mg de finasterida a los 4 meses, y se mantuvo durante la totalidad del estudio. El flujo urinario máximo medio en la situación basal fue de 11 ml/seg., aproximadamente, en los dos grupos de tratamiento. En los pacientes que permanecieron en tratamiento durante todo el estudio y que tenían datos del flujo urinario evaluables, 5 mg de finasterida aumentaron el flujo urinario máximo en 1,9 ml/seg., frente a 0,2 ml/seg en el grupo de placebo.

Efecto sobre el volumen de la próstata
En los dos estudios de fase III de un año de duración, el volumen medio de la próstata en la situación basal osciló entre 40 y 50 cc. En ambos estudios se produjo una reducción importante del volumen prostático en comparación con la situación basal y con placebo en la primera evaluación (3 meses). Este efecto se mantuvo durante el primer año y a lo largo de los 5 años adicionales de los estudios de extensión.

En el estudio PLESS de 4 años de duración se valoró anualmente el volumen de la próstata en un subgrupo de pacientes (n = 284) mediante resonancia magnética (RM). En los pacientes tratados con 5 mg de finasterida se redujo el volumen de la próstata en comparación con el basal y con placebo a lo largo de los 4 años del estudio. Dentro del subgrupo de pacientes sometidos a RM que permanecieron en tratamiento durante la totalidad del estudio, 5 mg de finasterida disminuyeron en un 17,9% el volumen de la próstata (desde 55,9 cc en la situación basal a 45,8 cc a los 4 años), en comparación con el aumento del 14,1% (desde 51,3 a 58,5 cc) observado en el grupo de placebo (p <0,001).

El volumen de la próstata como factor predictivo de la respuesta terapéutica
En un metaanálisis en el que se combinaron datos de 1 año procedentes de siete estudios doble ciego controlados con placebo de diseño similar, en los que se incluyeron 4.491 pacientes con HPB sintomática, se demostró que en los pacientes tratados con 5 mg de finasterida la magnitud de la respuesta de los síntomas y el grado de mejoría del flujo urinario máximo fueron mayores en los pacientes con aumento del tamaño prostático (alrededor de 40 cc o mayor) en la situación basal.

Tratamiento médico de los síntomas prostáticos (MTOPS)
El estudio MTOPS (Medical Therapy Of Prostatic Symptoms) fue un estudio de 4 a 6 años de duración, en 3.047 hombres con HPB sintomática que fueron aleatorizados para recibir finasterida 5 mg/día, doxazosina 4 u 8 mg/día***, la combinación de finasterida 5 mg/día y doxazosina 4 u 8 mg/día*** o placebo. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta la evolución clínica de la HPB, definida como un aumento confirmado de ≥ 4 puntos desde el valor inicial en la puntuación de síntomas, retención urinaria aguda, insuficiencia renal relacionada con la HPB, infecciones urinarias recurrentes o urosepsis o incontinencia. En comparación con placebo, el tratamiento con finasterida, doxazosina o el tratamiento combinado produjeron una reducción significativa en el riesgo de la evolución clínica de la HPB del 34, 39 y 66% respectivamente. La mayoría de los acontecimientos (274 de 351) que constituyeron la evolución de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

la HPB fueron aumentos confirmados de ≥ 4 puntos en la puntuación de síntomas; se redujo el riesgo de la evolución de la puntuación de los síntomas en un 30, 45 y 64% en los grupos de finasterida, doxazosina y la combinación, respectivamente, en comparación con placebo. La retención urinaria aguda puede explicar 41 de los 351 acontecimientos de la evolución de HPB; el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda se redujo en un 68, 35 y 81% en los grupos de finasterida, doxazosina y la combinación, respectivamente, en comparación con placebo. Sólo los grupos de finasterida y el de tratamiento combinado fueron significativamente diferentes del placebo.

Otros estudios clínicos
Se realizó un estudio doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración en el que se incluyeron 36 pacientes con síntomas moderados o graves de obstrucción urinaria y un flujo máximo inferior a 15 ml/seg. en el que se valoraron los efectos urodinámicos de finasterida en el tratamiento de la obstrucción vesical por HPB mediante técnicas invasivas. En los pacientes tratados con 5 mg de finasterida se demostró un alivio de la obstrucción en comparación con placebo, puesto de manifiesto por una mejoría importante de la presión del detrusor y un aumento del flujo medio.

Se evaluó mediante RM el efecto de finasterida sobre el volumen de las zonas periféricas y periuretral de la próstata en un estudio doble ciego y controlado con placebo de un año de duración en el que se incluyeron 20 varones con HPB. Los pacientes tratados con 5 mg de finasterida, pero no los tratados con placebo, experimentaron una disminución importante del tamaño total de la glándula prostática [11,5 ± 3,2 cc (EE)], que se debió fundamentalmente a una reducción [6,2 ± 3 cc] del tamaño de la zona periuretral. Dado que ésta es responsable de la obstrucción del flujo, su reducción puede explicar la respuesta clínica beneficiosa observada en estos pacientes.

*** Dosis ajustada de 1 mg a 4 u 8 mg en un periodo de 3 semanas.

Otros datos a largo plazo
En el estudio controlado con placebo de 7 años de duración en el que se incluyeron 18.882 varones sanos, de los cuales 9.060 tenían datos disponibles para análisis de biopsia prostática por punción, se detectó cáncer de próstata en 803 (18,4%) varones que recibían 5 mg de finasterida y 1.147 (24,4%) varones que recibían placebo. En el grupo de finasterida, 280 (6,4%) varones tenían cáncer de próstata con puntuaciones de Gleason de 7-10 detectados en la biopsia por punción frente a 237 (5,1%) varones en el grupo placebo. Del total de los casos de cáncer de próstata diagnosticados en este estudio, aproximadamente el 98% fueron clasificados como intracapsulares (fase T1 o T2). Se desconoce la relación entre el uso a largo plazo de 5 mg de finasterida y los tumores con puntuación de Gleason de 7-10.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En el hombre, después de una dosis oral de ^{14}C-finasterida, el 39% de la dosis total fue excretada con la orina en forma de metabolitos (prácticamente no existía medicamento intacto en la orina), y el 57% de la dosis total fue excretada con las heces. En este estudio se identificaron dos metabolitos de finasterida que poseen sólo una pequeña fracción de su actividad inhibidora de la 5 α-reductasa.

Absorción
En comparación con una dosis intravenosa de referencia, la biodisponibilidad de finasterida administrada por vía oral es de 80% aproximadamente, y no es afectada por la presencia de alimentos. La finasterida alcanza concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente dos horas después de la administración, y su absorción es completa en seis u ocho horas.

Distribución
Tiene una semivida de eliminación plasmática de seis horas, y su unión a las proteínas plasmáticas es de 93% aproximadamente. El aclaramiento plasmático de finasterida es de 165 ml/min, y su volumen de distribución es de 76 litros.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Un estudio con dosis múltiples demostró una lenta acumulación de pequeñas cantidades de finasterida. Después de administrar dosis diarias de 5 mg, las concentraciones plasmáticas mínimas de finasterida en estado de equilibrio fueron 8 a 10 ng/ml y se mantuvieron estables a lo largo del tiempo.

Biotransformación y eliminación
No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática. Finasterida es extensivamente metabolizada en el hígado, principalmente por el citocromo P450 3A4.

El índice de eliminación de finasterida está algo disminuido en los hombres de edad avanzada. A medida que aumenta la edad, su semivida se prolonga aproximadamente de seis horas en hombres de 18 a 60 años a ocho horas en los mayores de 70 años. Esta diferencia no tiene ninguna importancia clínica y, por lo tanto, no es necesario reducir la dosificación.

En pacientes con insuficiencia renal crónica y aclaramiento de creatinina de 9 a 55 ml/min, la eliminación de una dosis única de ^{14}C-finasterida no fue diferente a la observada en voluntarios sanos, y tampoco varió su unión a las proteínas plasmáticas. En los pacientes con disfunción renal, una porción de los metabolitos que normalmente se excretan por vía renal fue excretada con las heces. Parece ser, por lo tanto, que la excreción de metabolitos por vía fecal aumenta en proporción con la disminución de su excreción urinaria. No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en pacientes con disfunción renal que no estén sometidos a diálisis.

Se ha hallado finasterida en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes tratados con el mismo durante siete a diez días, pero el medicamento no parece concentrarse preferentemente con el LCR. También se ha recuperado finasterida del semen de sujetos que estaban recibiendo 5 mg diarios de finasterida. La cantidad de finasterida en el semen fue 50 a 100 veces menor que la dosis de finasterida (5 microgramos) y no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones circulantes de DHT en hombres adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La DL_{50} oral de finasterida es de aproximadamente 500 mg/kg en ratones machos y hembras, 400 mg/kg en ratas hembras, y 1.000 mg/kg en ratas machos.

Se han evaluado los efectos de la exposición *in útero* a finasterida durante el período de desarrollo embrionario y fetal en el mono rhesus (entre los días 20 y 100 de gestación), que es una especie con mayor valor predictivo del desarrollo humano que las ratas o los conejos. La administración intravenosa de dosis elevadas de finasterida de hasta 800 ng/día a monas preñadas (al menos 60 a 120 veces mayor que la exposición a finasterida más alta estimada en mujeres embarazadas, a partir del semen de varones tratados con 5 mg/día) no originó ninguna anomalía en los fetos machos. Para confirmar la relevancia del modelo rhesus aplicado al desarrollo fetal de los seres humanos, se administró una dosis oral muy elevada de finasterida (2 mg/kg/día; 20 veces la dosis de 5 mg/día recomendada en los seres humanos o aproximadamente 1-2 millones de veces la exposición a finasterida más alta estimada a partir del semen de varones tratados con 5 mg/día) a monas preñadas, lo que originó anomalías en los genitales externos de los fetos machos. No se observó ninguna otra anomalía en los fetos machos ni anomalías relacionadas con finasterida en los fetos hembras con ninguna dosis.

Carcinogénesis y Mutagénesis

No se observó ningún indicio de efecto tumorígeno en un estudio en ratas que recibieron hasta 320 mg/kg/día de finasterida durante 24 meses (3.200 veces más que la dosis recomendada en seres humanos).

En un estudio de carcinogenicidad de 19 meses en ratones se observó un aumento estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) en la frecuencia de adenomas testiculares de las células de Leydig con una dosificación de 250 mg/kg/día (2.500 veces mayor que la dosis recomendada en seres humanos); no se observaron adenomas en los ratones que recibieron 2,5 o 25 mg/kg/día (25 y 250 veces más que la dosis recomendada en seres humanos, respectivamente).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se observó ningún indicio de mutagenicidad en ensayos de mutagénesis bacteriana in vitro, de mutagénesis en células de mamífero, ni de elución alcalina in vitro. En un ensayo de aberración cromosómica in vitro, cuando se trataron células de ovario de hámster chino con concentraciones altas (450-550 µmol) de finasterida hubo un ligero aumento de las aberraciones cromosómicas.

Esas concentraciones son 4.000-5.000 veces mayores que las concentraciones plasmáticas máximas obtenidas en el hombre con una dosis total de 5 mg. Además, las concentraciones empleadas en los estudios in vitro (450-550 µmol) no se pueden alcanzar en un sistema biológico. En un ensayo de aberración cromosómica in vivo en ratones, no se observó ningún aumento de las aberraciones cromosómicas relacionado con el tratamiento, administrando finasterida a la dosis máxima tolerada (250 mg/kg/día, 2.500 veces mayor que la dosis recomendada en seres humanos).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz pregelatinizado
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) de patata
Docusato sódico
Celulosa microcristalina (E-460)
Povidona K30
Estearato de magnesio (E-470B)

Recubrimiento pelicular:
Opadry azul (Hidroxipropilmetil celulosa (E-467), dióxido de titanio (E-171), talco (E-553B), índigo carmín, FD&C nº 2 azul)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Finasterida Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en envase de 28 comprimidos, en blíster PVC/A1.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las mujeres que estén o pudieran estar embarazadas no deben manipular comprimidos aplastados o rotos de Finasterida Mylan (ver secciones Contraindicaciones; Embarazo y lactancia, *Exposición a Finasterida – Riesgo para el feto varón*).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

67408

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23/diciembre/2005
Fecha de la última renovación: 23/diciembre/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2018

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios