FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Finasterida Tarbis 5mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de finasterida
Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Azules claros, redondos, biconvexos y ranurados por una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Finasterida está indicada en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) sintomática en varones con aumento de tamaño de la próstata con objeto de:
    - Mejorar los síntomas
    - Reducir el riesgo de retención urinaria aguda
    - Reducir la necesidad de cirugía, incluidas la resección transuretral de la próstata (RTUP) y la prostatectomía.
- Finasterida produce regresión del crecimiento prostático, mejora el flujo urinario y mejora los síntomas relacionados con la HBP.

4.2. Posología y forma de administración

La posología recomendada es un comprimido diario de 5 mg, con o sin alimentos.
Finasterida puede administrarse solo o en combinación con el alfa-bloqueante doxazosina (ver sección 5.1)

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 una ligera disminución en la eliminación de finasterida en los pacientes mayores de 70 años.

Uso en niños
Finasterida no está recomendado para uso en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia en este grupo de población

4.3. Contraindicaciones

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

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

Finasterida está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a finasterida o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).
- Embarazo - Utilización en las mujeres que están o pueden estar embarazadas (ver sección 4.6).

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 benigna de próstata.

Los pacientes con un gran volumen de residuo urinario y/o una disminución intensa del flujo urinario deben ser vigilados cuidadosamente ante la posibilidad de una uropatía obstructiva. Estos pacientes no son candidatos para tratamiento con finasterida.

Efectos sobre el 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 finasterida. Se vigiló a pacientes con HBP 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 HBP, no parecía que finasterida alterase la tasa de detección del cáncer de próstata, y la incidencia global de cáncer de próstata no varió significativamente en los pacientes tratados con 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 HBP 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 HBP, incluso con cáncer de próstata. Al evaluar los datos de los niveles séricos de APE en los pacientes con HBP 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 finasterida (PLESS), realizado durante 4 años según un diseño doble ciego y controlado con placebo, se confirmó que, en los pacientes típicos tratados con 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 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.

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.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han identificado interacciones farmacológicas de importancia clínica. Finasterida no parece afectar de forma importante al sistema enzimático de metabolización de fármacos relacionado con el citocromo P450. Se han realizado pruebas en seres humanos con propranolol, digoxina, gliburida, warfarina, teofilina y antipirina sin encontrar interacciones de importancia clínica.

Otros tratamientos concomitantes:
Aunque no se han realizado estudios específicos sobre interacciones, en los estudios clínicos en los que se ha utilizado finasterida junto con inhibidores de la ECA, paracetamol, ácido acetilsalicílico, alfa-bloqueantes, beta-bloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio, nitratos cardiacos, diuréticos, antagonistas H_2, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), quinolonas y benzodiazepinas no se han detectado indicios de interacciones adversas de importancia clínica.

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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Madres lactantes
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 máquinas.

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

4.8. Reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el primer año de ensayos clínicos y/o en el uso después de la comercialización:

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Frecuentes (>1/100, <1/10): disminución del volumen de eyaculación, impotencia
Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100): trastornos de la eyaculación, crecimiento mamario, hipersensibilidad mamaria
Raras (>1/10.000, <1/1.000): dolor testicular.

Trastornos psiquiátricos:
Frecuentes (>1/100, <1/10): disminución de la libido.
Frecuencia no conocida: ansiedad.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100): erupción cutánea.

Trastornos del sistema inmune:
Raras (>1/10.000, <1/1.000): reacciones de hipersensibilidad, incluido prurito, urticaria e hinchazón de los labios y la cara.

En los años 2 a 4 de un estudio clínico de 4 años de duración, controlado con placebo, en 3.040 hombres y en estudios de extensión de 5 años de duración (incluyendo 853 pacientes tratados durante 5-6 años), no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en las incidencias de impotencia, disminución de la libido y trastornos de la eyaculación; y la incidencia de nuevas reacciones adversas sexuales relacionadas con el fármaco disminuyó durante el tratamiento.
El crecimiento mamario y la hipersensibilidad mamaria aumentaron ligeramente en los años 2 a 4 del estudio PLESS, pero las incidencias de ambos permanecieron por debajo del 2%. La incidencia de erupción cutánea permaneció sin cambios.

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.

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.

Finasterida es un compuesto 4-azasteroideo sintético, inhibidor específico de la 5α-reductasa de tipo II, una enzima intracelular que metaboliza la testosterona para convertirla en un andrógeno más potente, la

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

dihidrotestosterona (DHT). En la hiperplasia benigna de próstata (HBP), 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.

En el Estudio sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo de finasterida (PLESS) se valoró el efecto del tratamiento con finasterida sobre los episodios urológicos relacionados con la HBP (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 HBP. En este estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el tratamiento con 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 una mejoría de los síntomas.

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) 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 HBP 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 forma un complejo enzimático estable con la 5-reductasa de tipo II humana. El recambio de este complejo es sumamente lento (t½ ~ 30 días). Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que finasterida es un inhibidor específico de la 5-reductasa de tipo II y que no posee afinidad por los receptores de los andrógenos.

Se ha observado que una única dosis de 5 mg de finasterida causa 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 HBP, aumento del flujo urinario máximo y disminución del volumen de la próstata, muestran que finasterida invierte la progresión de la HBP 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 HBP 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 HBP y los episodios urológicos relacionados con la HBP (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 HBP y con un crecimiento de la próstata demostrado mediante tacto rectal, de los que 3.016 pacientes

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

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 UROLÓGICOS Y REDUCCIÓN DEL RIESGO CON FINASTERIDA A LO LARGO DE 4 AÑOS

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

† Cirugía relacionada con la HBP
* 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 alivio de los síntomas. La mejoría de los síntomas de HBP 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 finasterida mejoró 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 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 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.,

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

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, finasterida aumentó 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 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, finasterida disminuyó 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 al doble ciego controlados con placebo de diseño similar, en los que se incluyeron 4.491 pacientes con HBP sintomática, se demostró que en los pacientes tratados con 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 HBP 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 HBP, 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 HBP, 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 HBP del 34, 39 y 66% respectivamente. La mayoría de los acontecimientos (274 de 351) que constituyeron la evolución de la HBP 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 HBP; 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.

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

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 HBP 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 HBP. Los pacientes tratados con finasterida, pero no los tratados con el placebo,

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

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.

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 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 finasterida y los tumores con puntuación de Gleason de 7-10.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración 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.

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 a ocho horas. 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.

Un estudio utilizando dosis múltiples demostró una lenta acumulación de pequeñas cantidades de finasterida. Después de administrar dosis de 5 mg diarios, 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.

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática. Finasterida es extensivamente metabolizada por 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 de aproximadamente 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.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La DL50 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 en útero de la exposición 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 finasterida 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 ó 25 mg/kg/día (25 y 250 veces más que la dosis recomendada en seres humanos, respectivamente).

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

Excipientes del núcleo:
Celulosa microcristalina
Almidón de maíz sin gluten
Glicolato sódico
Oxido de hierro
Docusato sódico
Estearato magnésico
Agua purificada
Excipientes de recubrimiento:
Laca de aluminio carmín índigo (E132)
Metilhidroxipropil celulosa

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

Hidroxipropil celulosa
Dióxido de titanio
Talco

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No necesita condiciones especialies de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Finasterida se presenta en blister de PVC/PVDC- Aluminio con 28 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tarbis Farma, S.L.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2018

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