FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Litace 5 mg comprimidos recubiertos con pelicula EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de finasterida

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 91,45 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película..
Los comprimidos son redondos, biconvexos, lisos por ambas caras y de color azul claro.

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 sóla o en combinación con el alfa-bloqueante doxazosina (Véase propiedades farmacodinámicas)

Posología en 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.

Posología en pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis, aunque los estudios farmacocinéticos indicaron que la eliminación de finasterida desciende algoen los pacientes mayores de 70 años.

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

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 (véase 4.6 fertilidad, embarazo y lactancia, exposición a finasterida - riesgo para el feto varón).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

.

Los pacientes con un gran volumen de residuo urinario y/o una disminución intensa del flujo urinario deben ser vigilados cuidadosamente para evitar complicaciones obstructivas. La posibilidad de cirugía debe ser una opción.

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.

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

El porcentaje de APE libre (relación de ape libre y total) 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, véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, efectos sobre el APE y la detección del cáncer de próstata.

Cáncer de mama en varones

Se ha notificado cáncer de mama en varones que toman finasterida 5 mg durante los ensayos clínicos y durante el período de uso después de la comercialización. Los médicos deben advertir a sus pacientes de la necesidad de informar inmediatamente de cualquier cambio que observen en el tejido de la mama, como bultos, dolor, ginecomastia o secreción del pezón.

Alteraciones del estado de ánimo y depresión

Se han notificado alteraciones del estado de ánimo, incluido estado de ánimo deprimidos, depresión y, con menos 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.

Población pediátrica

No está indicada la utilización de finasterida en los niños.
No se han establecido la seguridad y la eficacia en los niños.

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

Este medicamento contiene lactosa. los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han identificado interacciones farmacológicas de importancia clínica. Finasterida se metaboliza principalmente mediante el sistema del citocromo P450 3A4, sin que lo afecte de forma significativa. 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 improbable que cualquier incremento debido al uso concomitante de tales inhibidores sea clínicamente relevante. Se han realizado pruebas en seres humanos con propranolol, digoxina, glibenclamida, warfarina, teofilina y antipirina sin encontrar interacciones de importancia clínica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Finasterida está contraindicado en las mujeres que estén o puedan estar embarazadas (vease 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 (véase 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 finasterira del semen de sujetos que recibien finasterida 5 mg/ml día. Se desconoce si el feto masculinopuede verse gravemente afectado si su madre está expuesta al semen de un paciente tratado con finasterida. Cuando la pareja sexual del paciente está embarazada 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 máquinas.

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

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.

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas comunicadas durante los ensayos clínicos y/o en el uso después de la comercialización:
La frecuencia de reacciones adversas se determina de la siguiente manera:
muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (de ≥1/100 a <1/10)>, poco frecuentes (de ≥1/1.000 a <1/100), raras (de ≥1/10,000 a <1/1,000)>, muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no se puede estimar 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 REACCIÓN ADVERSA**
trastornos del sistema inmunológico	*frecuencia no conocida:* reacciones de hipersensibilidad como angioedema (incluyendo hinchazón de labios, de lengua, de garganta y de la cara)
trastornos psiquiátricos	*frecuente:* disminución de la libido *frecuencia no conocida:* depresión, disminución de la libido que continuó después de la discontinuación del tratamiento, ansiedad, ideación suicida
trastornos cardiacos	*frecuencia no conocida:* palpitación
trastornos hepatobiliares	*frecuencia no conocida:* elevación de las enzimas hepáticas
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	*frecuente:* impotencia *poco frecuente:* trastornos de la eyaculación, hipersensibilidad mamaria, crecimiento mamario *frecuencia no conocida*: disfunción sexual (disfunción eréctil y trastornos de la eyaculación) continuó después de la discontinuación del tratamiento, dolor testicular, hematospermia, infertilidad masculina o calidad seminal pobre. se ha notificado normalización o mejora de la calidad seminal después de la discontinuación de finasterida.
exploraciones complementarias	*frecuente:* 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 (véase 4.4 advertencias y precauciones especiales de empleo).

Tratamiento médico de los síntomas prostáticos (MTOPS)

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

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 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. Otra serie de análisis sugiere que el aumento de la prevalencia de cáncer de próstata de alto grado observado en el grupo tratado con finasterida podría explicarse por un sesgo de la detección debido al efecto de finasterida sobre el volumen prostático. 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 l relación entre el uso a largo plazo de finasterida y los tumores con puntuación de Gleason de 7-10.

Resultados de las pruebas analíticas

Al evaluar las determinaciones analíticas del APE es preciso considerar que los niveles del APE descienden en los pacientes tratados con finasterida (véase el apartado 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

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.

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

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 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 un complejo enzimático estable con la 5α -reductasa de tipo II humana. 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 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, indican 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

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

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 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 finasterida, lo que representa una reducción del 51 % del riesgo de cirugía o retención urinaria aguda a lo largo de 4 años. Con 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

	Porcentaje de Pacientes		
Episodios urológicos	**Placebo (n = 1503)**	**Finasterida 5 mg (n = 1513)**	**Reducción** del riesgo
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 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

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

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., 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

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

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, 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.

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 con 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 deterioro renal crónico 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.

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

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.

Los datos no clínicos obtenidos en estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico no revelan ningún peligro especial para los seres humanos. Los estudios de toxicología para la función reproductora en ratas macho han demostrado peso reducido de la próstata y las vesículas seminales, una reducción de la secreción de las glándulas genitales anejas y una disminución del índice de fertilidad (debida al efecto farmacológico primario de finasterida). La relevancia clínica de estos hallazgos no está aclarada.

Al igual que sucede con otros inhibidores de la 5-α-reductasa, se ha observado la feminización de los fetos de ratas machos con la administración definasterida en el periodo de gestación. La administración intravenosa de dosis de hasta 800 ng/día de finasterida amonas Rhesus preñadas durante todo el periodo de desarrollo embrionario y fetal, no produjo ninguna anomalía en los fetos macho. Esta dosis es aproximadamente 60 -120 veces mayor que la cantidad estimada en el semen de un hombre que ha tomado 5 mg de finasterida y a la cual podría estar expuesta una mujer a través del semen. Como confirmación de la importancia del modelo Rhesus para el desarrollo fetal humano, la administración oral de finasterida de 2 mg/kg/día [la exposición sistemática(AUC) de los monos fue ligeramente mayor (3x) que la de los hombres que habían tomado5 mg de finasterida, o aproximadamente 1-2 millones de veces la cantidad estimada de finasterida en semen] a monas preñadas, produjo anomalías en los genitales externos de los fetos machos. No se observaron más anomalías en los fetos ni tampoco se observaron anomalías relacionadas con finasterida en los fetos hembras con ninguna de las 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 vitr*o. En un ensayo de aberración cromosómica *in vitro*, cuando se trataron células de ovario de hámster chino con concentraciones altas (450-550 micromol) 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 micromol) 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

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

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:
Lactosa monohidrato,
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A),
Almidón de maíz sin gluten,
Sílice coloidal anhidra,
Docusato de sodio benzoato,
Estearato de magnesio,

Excipientes de recubrimiento:
Opadry azul 04F50702 (Hipromelosa, Dióxido de titanio (E-171), Macrogol 6000, Indigotina (E-132))

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Finasterida se presenta en blister de PVC/PVDC- Aluminio con 28 y 500 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

ABABOR PHARMACEUTICALS, S.L.
Chile, 4 - Edificio 1 - Oficina 1 - Las Matas
28290– Las Rozas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Septiembre de 2007

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2025

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