

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Finasterida Bluefish 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto contiene 5 mg de finasterida.

Excipiente(s) con efecto conocido : Lactosa monohidrato 83,80 mg.  
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos de color azul, redondeados, recubiertos con una dimensión de 6,6 x 6,8, recubiertos, marcados con "H" en un lado y "37" en el otro lado.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Finasterida 5 mg comprimidos está indicado para el tratamiento y control de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) para: - la regresión del crecimiento prostático, mejorar el flujo urinario y mejorar los síntomas asociados con la HBP, - reducir la incidencia de retención urinaria aguda y reducir la necesidad de cirugía incluida la resección transuretral de la próstata (RTUP) y prostatectomía.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Solo para uso por vía oral.

La dosis recomendada es de un comprimido de 5 mg al día con o sin alimentos. El comprimido debe ser tragado entero y no debe ser dividido o machacado (ver sección 6.6). Aunque se puede apreciar una mejoría dentro de un corto plazo de tiempo, es posible que se necesite tratamiento durante al menos 6 meses para determinar objetivamente si se ha alcanzado una respuesta satisfactoria al tratamiento.

##### *Posología en pacientes de edad avanzada*

No se necesita ajustar la dosis, aunque estudios farmacocinéticos han demostrado que la tasa de eliminación de finasterida es ligeramente inferior en pacientes mayores de 70 años.

##### *Posología en insuficiencia hepática*

No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

##### *Posología en insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con grados variables de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina de hasta 9 ml/min) ya que los estudios farmacocinéticos no indicaron ningún cambio en la distribución de finasterida. No se ha estudiado el uso de finasterida en pacientes en hemodiálisis.

##### *Población pediátrica*

Finasterida Bluefish no está destinado para uso en niños.

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños.

### 4.3. Contraindicaciones

Finasterida no está indicado para uso en mujeres y en niños.

Finasterida está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo – Uso en mujeres que están o pueden potencialmente estar embarazadas (ver 4.6 Embarazo, lactancia y fertilidad: Uso en embarazo y exposición a finasterida- riesgo para los fetos varones)

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### *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.

#### *General:*

Los pacientes con un gran volumen de residuo urinario y/o una disminución intensa del flujo urinario deben ser controlados cuidadosamente para evitar la uropatía obstructiva. La posibilidad de cirugía puede ser una opción.

#### *Efectos sobre el antígeno prostático específico (APE) y la detección del cáncer de próstata:*

No se ha demostrado todavía un efecto clínico beneficioso en los pacientes con cáncer de próstata tratados con finasterida 5 mg. Se monitorizó a pacientes con niveles elevados de HPB y niveles elevados de antígeno prostático específico (APE) en estudios clínicos controlados con determinación de APE y biopsias prostáticas secuenciales. En estos estudios de HPB, no parecía que Finasterida 5 mg 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 5 mg o con un placebo.

Antes de comenzar el tratamiento con finasterida, y periódicamente después, 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 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, en varones con HPB los valores de APE dentro de los límites de referencia normales no descartan el cáncer de próstata, independientemente del tratamiento con finasterida 5 mg. 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 5 mg es preciso tener en cuenta este descenso, que no descarta la posibilidad de un cáncer de próstata concomitante. Dicho descenso es previsible en todo el rango de valores de APE, aunque puede variar en cada paciente. El análisis de los datos del APE de más de 3000 pacientes en el Estudio de seguridad y eficacia 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 6 meses o más, los valores de APE deben multiplicarse por 2. 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 (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 en los niveles de 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 sección 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 periodo de uso después de la comercialización. Los médicos deben instruir a sus pacientes de la necesidad de informar inmediatamente de cualquier cambio en el tejido de la mama, como bultos, dolor, ginecomastia o secreción en el pezón.

##### *Población pediátrica*

Finasterida no está indicado para uso en niños.

La seguridad y la eficacia en niños no han sido establecidas.

##### *Insuficiencia hepática*

No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de finasterida.

##### *Lactosa*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

##### *Sodio*

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

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han identificado interacciones de importancia clínica con medicamentos. Finasterida se metaboliza por vía primaria pero no afecta al metabolismo de medicamentos relacionados con el sistema enzimático del citocromo P450 3A4. Aunque el riesgo de finasterida de afectar a la farmacocinética de otros medicamentos se considera bajo, es probable que inhibidores o inductores del citocromo P450 3A4 afecten a la concentración plasmática de finasterida.

Sin embargo, basado en los márgenes de seguridad establecidos, es improbable que cualquier incremento debido al uso concomitante de tales inhibidores sea clínicamente relevante. Finasteride no parece afectar significativamente el sistema enzimático metabolizador de fármacos ligado al citocromo P450.

Los compuestos que se han analizado en el hombre incluyeron propranolol, digoxina, glibenclamida, warfarina, teofilina y fenazona, sin encontrarse interacciones de importancia clínica.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Finasterida está contraindicada en mujeres embarazadas o que potencialmente pueden llegar a estar embarazadas (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Debido a la capacidad de los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa de tipo II para inhibir la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, estos fármacos, incluida finasterida, podrían causar malformaciones en los genitales externos de los fetos varones si se administraran a una mujer embarazada (ver sección 6.6).

#### *Exposición a finasterida - riesgo para el feto varón*

Las mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas no deben manipular comprimidos de finasterida, especialmente si éstos están partidos o machacados, debido a la posibilidad de absorción de finasterida y el consiguiente riesgo para el feto varón (ver 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia *Embarazo*). Los comprimidos de finasterida están recubiertos y previenen el contacto con el principio activo durante la manipulación normal, siempre que los comprimidos no se partan o machaquen.

Se han detectado pequeñas cantidades de finasterida en el semen de individuos tratados con 5mg/día de finasterida. Se desconoce si un feto varón puede verse afectado de forma adversa si su madre se expone al semen de un paciente tratado con finasterida. Cuando la pareja sexual del paciente está embarazada o existe la posibilidad de que llegue a estarlo, se recomienda al paciente que minimice la exposición de su pareja al semen.

#### Lactancia

No está indicada la utilización de Finasterida 5 mg comprimidos en mujeres. Se desconoce si finasterida se excreta en la leche materna.

### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos que sugieran que finasterida afecte a la capacidad de conducir o usar maquinaria.

### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son impotencia y disminución de la libido. Estos efectos ocurren al comienzo del tratamiento y en la mayoría de los pacientes se resuelven en la continuación del tratamiento. Las reacciones adversas descritas durante los ensayos clínicos y/o post-comercialización se encuentran enumeradas en la tabla de debajo.

La frecuencia de las reacciones adversas viene determinada de la siguiente forma:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso post-comercialización no pueden ser determinadas ya que procedían de notificaciones espontáneas.

Tipo de sistema	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico:	<i>Frecuencia no conocida:</i> reacciones de hipersensibilidad, como angioedema (incluyendo hinchazón de labios, de lengua, de garganta y cara)
Trastornos psiquiátricos:	<i>Frecuentes:</i> disminución de la libido <i>Frecuencia no conocida:</i> disminución de la libido que puede persistir después de la discontinuación del tratamiento, depresión, ansiedad
Trastornos cardíacos:	Frecuencia no conocida: palpitaciones
Trastornos hepato biliares:	<i>Frecuencia no conocida:</i> incremento de las enzimas hepáticas
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	<i>Poco frecuente:</i> erupción cutánea <i>Frecuencia no conocida:</i> picor, urticaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Frecuente:</i> impotencia <i>Poco frecuentes:</i> disfunción eréctil, tensión mamaria,

	<p>aumento de la mama</p> <p><i>Frecuencia no conocida:</i> dolor testicular, hematospermia, disfunción sexual (disminución de la libido, disfunción eréctil y alteraciones en la eyaculación) que puede continuar después de la discontinuación del tratamiento, infertilidad masculina y/o pobre calidad del semen. Se ha notificado la normalización o la mejora de la calidad del semen tras la interrupción del tratamiento</p>
Investigaciones	<i>Frecuente:</i> disminución del volumen eyaculado

Además, lo siguiente ha sido notificado en ensayos clínicos y en uso post comercialización: cáncer de pecho en varones (ver 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), 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 en general consistente con los perfiles de los componentes individuales. La incidencia de los trastornos de la eyaculación en los pacientes tratados con el tratamiento combinado fue comparable con la suma de las incidencias de las reacciones adversas de las dos monoterapias.

#### *Otros datos a largo plazo*

En un 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 Gleason de 7-10 detectados en la biopsia por punción frente a 237 (5,1%) varones en el grupo placebo. Análisis adicionales sugieren que el incremento de la prevalencia del alto grado de cáncer de próstata observado en el grupo de finasterida puede ser explicado por un sesgo de detección debido al efecto de la finasterida en el volumen de la próstata. Del total de los casos de cáncer de próstata diagnosticados en este estudio, aproximadamente el 98% fueron clasificados como intracapsulares (fase T1 o T2) en el momento del diagnóstico. Se desconoce la importancia clínica de los tumores con puntuación de Gleason de 7-10.

#### *Cáncer de mama*

Durante el estudio de 4 a 6 años controlado con placebo y comparador (MTOPS) que incluyó a 3047 hombres, se detectaron 4 casos de cáncer de mama en hombres tratados con finasterida y ningún caso en hombres no tratados con finasterida. Durante el estudio PLESS controlado con placebo de 4 años, que incluyó a 3040 hombres, se detectaron 2 casos de cáncer de mama en hombres tratados con placebo, pero ningún caso en hombres que tomaban finasterida. Durante el estudio de 7 años controlado con placebo para la prevención del cáncer de próstata (PCPT), en el que participaron 18 882 hombres, se detectó un caso de cáncer de mama en hombres tratados con finasterida y 1 caso en hombres tratados con placebo. Ha habido informes posteriores a la comercialización de cáncer de mama en hombres con el uso de finasterida. Actualmente se desconoce la relación entre el uso a largo plazo de finasterida y el cáncer de mama en varones.

#### *Resultados de las pruebas de laboratorio*

Cuando se evalúan las determinaciones de laboratorio de APE, se debe tener en cuenta el hecho de que los niveles de APE disminuyen en los pacientes tratados con finasterida (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). En la mayoría de los pacientes, se observó una rápida disminución de APE dentro de los primeros meses de tratamiento, después del cual los niveles de APE se estabilizan en una nueva línea basal. La línea basal de post-tratamiento se aproxima a la mitad del valor del pre-tratamiento. Por lo tanto, en pacientes típicos tratados con finasterida durante seis meses o más, los valores de APE deben ser el doble en comparación con el rango normal en pacientes no tratados.

Para interpretación clínica, ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” *Efectos sobre antígeno prostático específico (APE) y detección del cáncer de próstata*

No se observaron otras diferencias en pacientes tratados con placebo o con finasterida en pruebas estándar de laboratorio.

#### **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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

Los pacientes que han recibido dosis individuales de finasterida hasta de 400 mg y dosis múltiples de hasta de 80 mg/día durante tres meses no presentaron reacciones adversas. No hay un tratamiento específico recomendado para la sobredosis de finasterida.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la testosterona-5 $\alpha$ -reductasa. Código ATC: G04CB01.

Finasterida es un compuesto 4-azasteroideo sintético, inhibidor específico competitivo de la enzima intracelular 5 $\alpha$ -reductasa de tipo II. La enzima convierte la testosterona 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 tiene afinidad por el receptor androgénico.

En pacientes con HBP, se ha demostrado que la finasterida, administrada durante 4 años en una dosis de 5 mg/día, reduce las concentraciones de DHT circulante en aproximadamente un 70 % y se asoció con una reducción media del volumen prostático de aproximadamente un 20 %. Además, hubo una reducción de alrededor del 50 % en el APE desde el inicio, lo que sugiere una reducción en el crecimiento de las células epiteliales de la próstata. La supresión de los niveles de DHT y la regresión de la próstata hiperplásica, con la disminución asociada de los niveles de APE, se han mantenido en estudios de hasta 4 años. En estos estudios, los niveles de testosterona circulante aumentaron entre un 10 % y un 20 %, aunque se encontraban dentro de los límites fisiológicos.

#### Estudios clínicos

Estudios clínicos muestran una rápida reducción de los niveles séricos de DHT del 70%, lo que conduce a una reducción en el volumen prostático. Después de 3 meses, se produjo una reducción de aproximadamente un 20% del volumen de la glándula, y la disminución continuó y llegó a aproximadamente a un 27% después de 3 años. Se da una marcada reducción de la zona periuretral inmediata que rodea a la uretra. Medidas urodinámicas también han confirmado una reducción significativa de la presión del detrusor, como consecuencia de la reducción de la obstrucción.

Se han obtenido mejoras significativas del flujo máximo urinario y de los síntomas a las pocas semanas, respecto al inicio del tratamiento. Diferencias con el placebo se han documentado a los 4 y 7 meses respectivamente.

Se han mantenido todos los parámetros de eficacia durante un período de 3 años.

Efectos de cuatro años de tratamiento con finasterida en la incidencia de la retención urinaria aguda, necesidad de cirugía, puntuación sobre los síntomas y volumen prostático:

En estudios clínicos realizados en pacientes con síntomas moderados a graves de HBP, alargamiento prostático en tacto rectal y bajo volumen residual urinario, finasterida redujo la incidencia de la retención urinaria aguda de 7/100 a 3/100 durante cuatro años y la necesidad de cirugía (RTUP o prostatectomía) de 10/100 a 5/100. Estas reducciones estaban asociadas con una mejora de 2 puntos en la clasificación QUASJI-AUA (rango 0-34), con una regresión mantenida en el volumen prostático de aproximadamente un 20% y un incremento mantenido del flujo urinario.

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 urinario máximo y disminución del volumen de la próstata, indican que 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, al 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, al 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, 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. Finasterida 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.

#### 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 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 finasterida mejoró la puntuación de los síntomas en 3,3 puntos, frente a 1,3 puntos en el grupo de placebo o ( $p < 0,001$ ). 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., 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 HPB 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 protáticos*

El estudio Tratamiento médico de los síntomas protáticos (MTOPS) fue un estudio de 4 a 6 años de duración en 3.047 hombres con HBP sintomática que fueron aleatorizados para recibir 5 mg/día de finasterida, 4 u 8 mg/día \* de doxazosina, una combinación de 5 mg/día de finasterida y 4 u 8 mg/ día\* de doxazosina o placebo. La variable primaria fue el tiempo hasta la progresión clínica de la HBP, definido 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 el placebo, el tratamiento con finasterida, doxazosina, o el tratamiento combinado, se tradujo en una importante reducción en el riesgo de progresión clínica de la HBP de aproximadamente 34 (p=0,002), 39 (p<0,001), y 67% (p<0,001), respectivamente.

La mayoría de los acontecimientos (274 de 351) que constituyeron la progresión 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 aproximadamente un 30% (95% IC 6 a 48%), 46% (95% IC 25 al 60%), y el 64% (95% IC 48 a 75%) en los grupos de finasterida, doxazosina y grupos de combinación, respectivamente, en comparación con el placebo. Sólo los grupos de finasterida y el del tratamiento combinado fueron significativamente diferentes del placebo. La retención urinaria aguda representó 41 de los 351 eventos de progresión de la HPB; el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda se redujo en 67 (p=0,011), 31 (p=0,296) y 79 % (p=0,001) en los grupos de finasterida, doxazosina y combinación,

respectivamente, en comparación con el placebo. Solo los grupos de finasterida y terapia combinada fueron significativamente diferentes del placebo.

\* Dosis ajustada de 1 mg a 4 u 8 mg según tolerancia durante 3 semanas.

En este estudio el perfil de seguridad y tolerabilidad del tratamiento combinado fue más o menos similar al perfil de cada uno de los fármacos tomados por separado. Sin embargo, las reacciones adversas relacionadas según la clasificación de órganos con el "sistema nervioso" y el "sistema urogenital" fueron observadas con mayor frecuencia cuando los dos fármacos se utilizaron en combinación (ver sección 4.8).

#### 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 del flujo 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 finasterida, pero no los tratados con el placebo, experimentaron una disminución importante del tamaño total de la glándula prostática [ $11,5 \pm 3,2$  cc (EE)], que se debió fundamentalmente a una reducción [ $6,2 \pm 3$  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.

*La información de un estudio controlado con placebo de 7 años recientemente finalizado en el que participaron 18 882 hombres de  $\geq 55$  años de edad con un tacto rectal normal y un PSA de  $\leq 3,0$  ng/ml puede ser relevante para los hombres que actualmente reciben tratamiento con finasterida para la HBP. Al final del estudio, 9060 hombres tenían datos disponibles para el análisis de una biopsia con aguja de próstata. En este estudio, se detectó cáncer de próstata en 803 (18,4 %) hombres que recibieron finasterida y en 1147 (24,4 %) hombres que recibieron placebo (ver también la sección 4.8 Reacciones adversas, Otros datos de uso a largo plazo). Finasteride no está indicado para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de próstata.*

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

En el hombre, después de una dosis oral de  $^{14}\text{C}$ -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 han identificado dos metabolitos de finasterida que poseen sólo una pequeña fracción de su actividad inhibidora de la 5  $\alpha$ -reductasa Tipo II.

### Absorción

La biodisponibilidad de finasterida administrada por vía oral, en comparación con una dosis intravenosa de referencia, es de 80% aproximadamente, y no es afectada por la presencia de alimentos. La finasterida alcanza picos de concentración plasmática aproximadamente dos horas después de la administración, y su absorción es completa después de 6-8 horas. Finasterida tiene una semivida plasmática media de seis horas. La unión a proteínas plasmáticas es de 93% aproximadamente. El aclaramiento plasmático y el volumen de distribución son de 165 ml/min y de 76 litros respectivamente.

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.

### Eliminación

En los hombres de edad avanzada, el índice de eliminación de finasterida está algo disminuido. A medida que uno envejece, la semivida se prolonga aproximadamente de seis horas en hombres de 18-60 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, cuyo aclaramiento de creatinina es de 9-55 ml/min, la eliminación de una dosis única de <sup>14</sup>C-finasterida no fue diferente a la observada en voluntarios sanos. La unión a proteínas plasmáticas tampoco varió en pacientes con insuficiencia 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.

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática.

Se ha encontrado que finasterida atraviesa la barrera hematoencefálica. La finasterida se ha medido en el líquido cefalorraquídeo de pacientes tratados con finasterida en el transcurso de 7 a 10 días, pero el fármaco no parece concentrarse preferentemente en este líquido. También se ha recuperado finasterida en el semen de pacientes tratados con 5 mg/día de finasterida. La cantidad de finasterida en el semen fue 50 a 100 veces menor que la dosis de finasterida (5 mg) y no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones circulantes de DHT en hombres adultos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

La DL50 oral de finasterida en ratones machos y hembras es de aproximadamente 500 mg/kg. La DL50 oral de finasterida en ratones machos y hembras es de aproximadamente 400 mg/kg y 1.000 mg/kg respectivamente.

Los estudios preclínicos convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico, revelaron que no existe peligro especial para los humanos.

Estudios toxicológicos de reproducción en ratas machos han demostrado la reducción de los pesos de la próstata y de la vesicular seminal, una reducción de la secreción de las glándulas genitales accesorias y un índice de fertilidad reducido (causada por el efecto farmacológico primario de finasterida). La relevancia clínica de estos hallazgos no está clara.

Al igual que con otros inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, se ha observado feminización de los fetos machos al administrar finasterida durante el período de gestación. La administración intravenosa de finasterida a monas Rhesus gestantes en dosis de hasta 800 ng/día durante todo el período de desarrollo embrionario y fetal no dio lugar a anomalías en los fetos machos. Esta dosis es de aproximadamente 60 a 120 veces superior a la cantidad estimada en el semen de un hombre que ha tomado 5 mg de finasterida, y a la cual podría una mujer estar expuesta a través del semen. Para confirmar la relevancia del modelo Rhesus aplicado el desarrollo fetal de los seres humanos, se administró una dosis oral de 2 mg/kg/día de finasterida (la exposición sistémica (AUC) de los monos fue ligeramente mayor (3x) que la de hombres que han tomado 5 mg de finasterida, o aproximadamente 1 a 2 millones de veces la cantidad estimada de finasterida en semen) a monas gestantes lo que dio lugar a anomalías en los genitales externos de fetos machos. No se observó ninguna otra anomalía en los fetos machos y no se observó ninguna otra anomalía en fetos hembras a ninguna dosis de finasterida.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

*Núcleo del comprimido:*

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Almidón de maíz pregelatinizado (1500)  
Almidón glicolato sódico - Tipo A (de patata)  
Docusato de sodio  
Estearato de magnesio

*Recubrimiento:*

Hipromelosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Laca alumínica carmín de índigo (E132)  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E172)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

3 años

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster: Aluminio-PVC/PE/PVdC.

Tamaño de los envases: 15, 28, 30, 50, 60, 90, 98 o 100 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las mujeres que están embarazadas o que pueden quedar embarazadas no deben manipular los comprimidos de finasterida especialmente si están machacados o rotos debido a la posibilidad de absorción de finasterida y el riesgo potencial consiguiente a un feto varón (ver sección 4.3 Contraindicaciones y sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. *Exposición a finasterida - riesgo para el feto varón*).

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

Bluefish Pharmaceuticals AB  
P.O. Box 49013  
100 28 Estocolmo  
Suecia

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[78513]

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

Marzo 2014

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2025