

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Finasterida Aurovitas 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de finasterida.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 97,5 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos azules, redondos (con un diámetro de 7,6 mm), biconvexos, con reborde biselado y con la inscripción “E” en una cara y “61” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Finasterida 5 mg está indicada en el tratamiento y control de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) en pacientes adultos con aumento de tamaño de la próstata con objeto de:

- Producir regresión del crecimiento prostático, mejorar el flujo urinario y mejorar los síntomas relacionados con la HBP.
- Reducir la incidencia de retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía, incluidas la resección transuretral de la próstata (RTUP) y la prostatectomía.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

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

Aunque la mejoría puede verse en un periodo corto de tiempo, puede ser necesario el tratamiento durante al menos 6 meses para poder determinar objetivamente si se ha alcanzado una respuesta satisfactoria al tratamiento.

Poblaciones especiales

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.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de finasterida en niños. Finasterida Aurovitas está contraindicada en niños.

Forma de administración

Vía oral solo.

Los comprimidos se deben tragar enteros y no deben ser divididos o machacados (ver sección 6.6). Finasterida se puede administrar solo o en combinación con el alfabloqueante doxazosina (ver sección 5.1).

4.3. Contraindicaciones

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

Finasterida está contraindicada en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo – Uso en mujeres que están o pudieran quedarse embarazadas (ver sección 4.6 Embarazo y lactancia, Exposición a finasterida – Riesgo para el feto varón).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

- En los pacientes tratados con finasterida debe considerarse la consulta de un urólogo.
- Debe descartarse la obstrucción debida al patrón de crecimiento trilobular de la próstata antes de iniciar el tratamiento con finasterida.
- Los pacientes con gran volumen de residuo urinario y/o una disminución intensa del flujo urinario, deben ser cuidadosamente controlados a fin de evitar complicaciones obstructivas. Deberá considerarse la posibilidad de una intervención quirúrgica.

Efectos sobre el antígeno prostático específico (PSA) 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 monitorizó a pacientes con HPB y niveles de antígeno prostático específico (PSA) elevados en estudios clínicos controlados con determinación seriada de PSA y biopsias prostáticas repetidas. En estos estudios de HPB, 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 o con 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 PSA para detectar el cáncer de próstata. Generalmente, un nivel basal de PSA > 10 ng/ml (Hybritech) exige realizar una nueva evaluación y considerar la biopsia; si existen niveles de PSA comprendidos entre 4 y 10 ng/ml, se recomienda efectuar una nueva evaluación. Existe un solapamiento notable en los niveles de PSA entre los varones con y sin cáncer de próstata. Por consiguiente, los valores de PSA dentro de los límites de referencia normales en varones con HPB no descartan el cáncer de próstata, independientemente del tratamiento con finasterida. Un valor basal de PSA < 4 ng/ml no excluye la existencia de cáncer de próstata.

Finasterida produce un descenso aproximado del 50 % de las concentraciones séricas de PSA en pacientes con HBP, incluso con cáncer de próstata. Al evaluar los datos de los niveles séricos de PSA 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. Este descenso es previsible en el intervalo entero de valores de PSA, aunque puede variar en cada paciente. En el análisis de los datos del PSA 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 PSA 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 PSA y su capacidad para detectar el cáncer de próstata.

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

El porcentaje de PSA libre (libre de la fracción total de PSA) no desciende significativamente con finasterida. La relación de PSA libre y total permanece constante incluso bajo la influencia de finasterida. Cuando el porcentaje de PSA 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 PSA

La concentración sérica de PSA guarda relación con la edad y el volumen prostático del paciente, y el volumen prostático guarda relación con la edad del paciente. Al evaluar las determinaciones analíticas del PSA es preciso considerar que los niveles del PSA descienden en los pacientes tratados con finasterida. En la mayoría de los pacientes se observa un descenso rápido del PSA en los primeros meses de tratamiento, y a partir de este momento los niveles de PSA se estabilizan en un nuevo nivel basal. Este nivel basal post tratamiento 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 PSA deben multiplicarse por dos a efectos de comparación con los límites normales en varones no tratados. Para una interpretación clínica, ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, Efectos sobre el PSA y la detección del cáncer de próstata.

Cáncer de mama en varones

Se ha notificado cáncer de mama en varones tratados con 5 mg de finasterida durante los ensayos clínicos y en la post-comercialización. El médico debe indicar a sus pacientes para que notifiquen inmediatamente cualquier cambio en su tejido de la mama, como bultos, dolor, ginecomastia o secreción del pezón.

Población pediátrica

No está recomendado el uso de finasterida en niños.
No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de finasterida.

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.

Excipientes:

Finasterida Aurovitas contiene lactosa monohidrato.

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.

Finasterida Aurovitas contiene 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 medicamentosas de importancia clínica. Finasterida se metaboliza principalmente, aunque no parece afectar significativamente, vía el sistema del citocromo P450 3A4. Aunque se estima que el riesgo de que finasterida afecte la farmacocinética de otros fármacos es pequeño, es probable que los inhibidores e inductores de citocromo P450 3A4 afecten la concentración plasmática de finasterida. Sin embargo, en base a los márgenes de seguridad establecidos, cualquier aumento debido al uso concomitante de tales inhibidores es improbable que tenga significación clínica. Finasterida no parece afectar de forma importante al sistema enzimático citocromo P450. Se han realizado pruebas en seres humanos con propranolol, digoxina, glibenclamida, warfarina, teofilina y fenazona sin encontrar interacciones significativas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Finasterida está contraindicada en las mujeres que estén o puedan quedarse embarazadas (ver sección 4.3).

Dada la capacidad que poseen los inhibidores de la 5 α -reductasa de tipo II para inhibir la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona, estos medicamentos, incluida finasterida, pueden producir malformaciones de los genitales externos en los fetos varones cuando se administran a la mujer embarazada (ver sección 5.3).

Exposición a finasterida - riesgo para el feto varón

Las mujeres que estén o pudieran quedarse embarazadas no deben manipular comprimidos machacados o partidos de finasterida, dada la posible absorción de finasterida y el consiguiente riesgo potencial para el feto varón (ver sección 6.6). Los comprimidos de finasterida tienen un recubrimiento que evita el contacto con el principio activo cuando se manipulan normalmente, siempre que los comprimidos no se partan ni se machaquen.

Se han recuperado pequeñas cantidades de finasterida del semen de sujetos tratados con 5 mg/día de finasterida. Se desconoce si el feto varón puede verse afectado adversamente si su madre se expone al semen de un paciente que está siendo tratado con finasterida. Se recomienda al paciente minimizar la exposición del semen a su pareja si esta está o pudiera quedarse embarazada.

Lactancia

Finasterida no está indicada para uso en mujeres.

Se desconoce si finasterida se excreta en la leche materna

Fertilidad

No se dispone de datos a largo plazo sobre fertilidad en seres humanos, y no se han realizado estudios específicos en varones subfértiles. Los pacientes varones que planificaban tener un hijo fueron inicialmente excluidos de los ensayos clínicos. Aunque los estudios en animales no mostraron efectos negativos relevantes en fertilidad, después de la comercialización se recibieron informes espontáneos de infertilidad y/o calidad seminal pobre. En algunos de estos informes, los pacientes tuvieron otros factores de riesgo que pudieron haber contribuido a la infertilidad. La normalización o mejora de la calidad seminal ha sido notificada después de la interrupción de finasterida.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los efectos adversos más comunes son impotencia y reducción de la libido. Estos efectos aparecen generalmente al comienzo del tratamiento y en la mayoría de los pacientes son de naturaleza transitoria en el tratamiento continuado.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos y/o durante el uso después de la comercialización se enumeran en la tabla siguiente.

La frecuencia de las reacciones adversas se determina como sigue:

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).

No se puede determinar la frecuencia de las reacciones adversas notificadas después de la comercialización ya que proceden de notificaciones espontáneas.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia de las reacciones adversas
Exploraciones complementarias	<i>Frecuente:</i> Disminución del volumen de eyaculación
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Desconocida:</i> Reacciones de hipersensibilidad incluyendo hinchazón de labios, de lengua, de garganta y de la cara
Trastornos psiquiátricos	<i>Frecuentes:</i> disminución de la libido <i>Desconocida:</i> depresión, disminución de la libido que continua después de la interrupción del tratamiento y ansiedad
Trastornos cardíacos	<i>Desconocida:</i> Palpitaciones
Trastornos hepatobiliares	<i>Desconocida:</i> Aumento de las enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Poco frecuentes:</i> Erupción <i>Desconocida:</i> Prurito, urticaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Frecuentes:</i> Impotencia <i>Poco frecuentes:</i> Trastornos de la eyaculación, hipersensibilidad mamaria, ginecomastia También se han notificado casos aislados de secreción mamaria y, en asociación con ginecomastia, el desarrollo de bultos mamarios, que se extirparon quirúrgicamente en pacientes individuales. <i>Desconocida:</i> Dolor testicular, hematospermia, disfunción sexual (disfunción eréctil y trastorno de la eyaculación) que puede continuar después de la interrupción del tratamiento, infertilidad masculina y/o calidad seminal pobre. Se ha comunicado normalización o mejora de la calidad seminal después de la interrupción de finasterida.

Además en los ensayos clínicos y en los estudios post-comercialización se ha detectado cáncer de pecho en varones (ver sección 4.4).

Terapia combinada con doxazosina

Los siguientes efectos adversos se han notificado con mayor frecuencia cuando finasterida 5 mg se usó junto con el bloqueador alfa conocido como doxazosina: astenia 16,8% (placebo 7,1%), hipotensión

postural 17,8% (placebo 8,0%), mareos 23,2% (placebo 8,1%) y trastornos de la eyaculación 14,1% (placebo 2,3%).

Tratamiento médico de los síntomas prostáticos (TMSP)

El estudio TMSP 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 tolerancia del tratamiento combinado fue normalmente consecuente con los perfiles de los componentes individuales. La incidencia de los trastornos de la eyaculación en pacientes sometidos a terapia combinada fue comparable a la suma de las incidencias de esta reacción adversa con las dos monoterapias.

Otros datos a largo plazo

En un estudio controlado con placebo de 7 años de duración que incluía 18.882 varones sanos, ≥ 55 años de edad con examen digital rectal normal y un PSA $\leq 3,0$ ng/mL, de los que se disponía de datos de biopsia de próstata con aguja de 9.060 de ellos, se detectó cáncer de próstata en 803 (18,4 %), varones tratados con finasterida y 1.147 (24,4 %) varones que recibieron placebo. En el grupo de finasterida, 280 (6,4 %) varones tuvieron cáncer de próstata con puntuaciones de Gleason de 7 – 10 detectadas mediante biopsia con aguja frente a 237 (5,1 %) varones del grupo de placebo. Los análisis adicionales sugieren que el aumento en la prevalencia de cáncer de próstata de alto grado observado en el grupo con finasterida puede explicarse mediante una detección de sesgo debida al efecto de finasterida sobre el volumen prostático. Del total de casos de cáncer de próstata diagnosticados en este estudio, aproximadamente 98 % se clasificaron como intracapsulares (fase clínica T1 o T2) en el diagnóstico. No se conoce la significancia clínica de los datos 7 – 10 de Gleason. Esta información puede ser relevante para los hombres que actualmente reciben tratamiento con finasteride para la HBP. La finasterida no está aprobada para reducir el riesgo de cáncer de próstata.

Cáncer de mama

Durante el estudio TMSP, que recluta 3.047 hombres durante 4 - 6 años, para comparar finasterida con placebo y un comparador activo, se detectaron 4 casos de cáncer de mama en hombres tratados con finasterida. No se detectaron casos de cáncer de mama masculinos en pacientes que no estuvieron en tratamiento con finasterida. En el estudio PLESS que implicaba a 3.040 hombres se comunicaron dos casos de cáncer de mama en pacientes tratados con placebo pero ninguno en sujetos tratados con finasterida durante un periodo de 4 años. No hay diferencia en los índices de cáncer de mama registrados en el estudio PCPT que involucraba a 18.882 hombres durante un periodo de 7 años; un caso se notificó en el grupo de finasterida y un segundo caso en el grupo placebo.

Durante el periodo post-comercialización se han comunicado casos de cáncer de mama en hombres que tomaban finasterida 5 mg. La relación entre el uso de finasterida a largo plazo y el cáncer de mama en varones es todavía desconocido.

Hallazgos en las pruebas analíticas

Deberá tenerse en cuenta, cuando se evalúen las determinaciones analíticas de PSA, el hecho de que los niveles de PSA se encuentran disminuidos en pacientes tratados con finasterida (ver sección 4.4).

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la testosterona-5 α -reductasa.
Código ATC: G04CB01.

Mecanismo de acción

Finasterida es un compuesto 4-azasteroideo sintético, inhibidor específico competitivo de la enzima intracelular 5 α -reductasa de tipo II. Esta enzima metaboliza la testosterona para convertirla en un andrógeno más potente, la dihidrotestosterona (DHT). La glándula prostática y consecuentemente el tejido prostático hiperplásico depende de la conversión de testosterona en DHT para su funcionamiento y para su crecimiento normal. Finasterida no tiene afinidad por el receptor androgénico.

Estudios clínicos muestran una rápida reducción de los niveles en suero de DHT al 70% lo que permite a una reducción en el volumen prostático. Después de tres meses, se produjo una reducción del volumen de la glándula de un 20 %, y esta disminución continuó hasta aproximadamente un 27 % después de tres años. Se observa una marcada reducción de la zona periuretral que rodea inmediatamente la uretra. Medidas urodinámicas también han confirmado una reducción significativa de presión de 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. Este incremento se ha observado a los 4 y 7 meses en comparación con placebo.

Se han mantenido todos los parámetros de eficacia a lo largo de los 3 años adicionales de los estudios.

En estudios clínicos sobre pacientes con síntomas de moderados a severos de HBP, alargamiento prostático en exploración táctil rectal, y bajo volumen residual urinario, finasterida redujo la incidencia de retención urinaria aguda desde 7/100 a 3/100 durante cuatro años y la necesidad de cirugía (RTUP o prostatectomía) de 10/100 a 5/100. Esta reducción estaba asociada con una mejora de 2 puntos en la clasificación QUASI-AUA (intervalo 0-34) con una regresión sostenida en el volumen prostático de aproximadamente 20 % y un incremento sostenido del flujo urinario.

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, 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 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 5 mg, lo que representa una reducción del 51 % del riesgo de cirugía o retención urinaria aguda a lo largo de 4 años. Con finasterida 5 mg 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.

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 5 mg 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., 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 5 mg 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 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

El ensayo de Tratamiento Médico de los Síntomas Prostáticos (TMSP) fue un estudio de 4 a 6 años en 3.047 hombres con HBP sintomática que se distribuyeron aleatoriamente para recibir 5mg/día de finasterida, 4 u 8 mg/día* de doxazosina, la combinación de 5 mg/día de finasterida y 4 u 8mg/día* de doxazosina o placebo. El punto final primario fue el tiempo hasta la progresión clínica de la HBP, definido como un aumento confirmado de ≥ 4 puntos desde la línea basal en la puntuación de síntomas, retención urinaria aguda, insuficiencia renal relacionada con HBP, infecciones recurrentes del tracto urinario o urosepsis o incontinencia. En comparación con el placebo, el tratamiento con finasterida, doxazosina o la terapia combinada se tradujo en una reducción significativa en el riesgo de progresión clínica de la HBP en un 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 se confirmaron con aumentos \geq de 4 puntos en la puntuación de síntomas; el riesgo de progresión de puntuación de síntomas se redujo en un 30 (IC 95 % de 6 a 48 %) 46 (IC 95 % de 25 a 60 %) y 64 % (IC 95 % de 48 a 75 %) en los grupos de finasterida, doxazosina y combinados, respectivamente, en comparación con el placebo. La retención urinaria aguda contabilizó 41 de los 351 acontecimientos de progresión de la HBP; el riesgo de desarrollo de 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 combinados, respectivamente, en comparación con el placebo. Únicamente los grupos de finasterida y de terapia combinada fueron significativamente diferentes de la terapia combinada y del placebo.

* Dosis gradual de 1 mg a 4 u 8 mg conforme se iba tolerando en un periodo de tres semanas.

En este estudio el perfil de seguridad y tolerancia del tratamiento combinado fue ampliamente similar al perfil de cada uno de los fármacos tomado separadamente. Sin embargo, se observaron más frecuentemente efectos indeseables concernientes al “sistema nervioso” y “sistema urogenital” con los dos fármacos usados 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 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 [$11,5 \pm 3,2$ 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad oral de la finasterida es aproximadamente de 80 %, en comparación con una dosis intravenosa de referencia, y no es afectada por la presencia de alimentos. La concentración plasmática alcanza el máximo aproximadamente dos horas después de la toma de finasterida, y la absorción es completa después de 6-8 horas.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 93 %. El aclaramiento y el volumen de distribución es de aproximadamente 165 ml/min (70-279 ml/min) y 76 litros (44-96 litros), respectivamente. Se observa una acumulación de pequeñas cantidades de finasterida tras la administración repetida. Después de administrar dosis de 5 mg diarios, las concentraciones plasmáticas mínimas en estado de equilibrio fueron 8 a 10 ng/ml y se mantuvieron estables a lo largo del tiempo.

Biotransformación

La finasterida se metaboliza en el hígado. La finasterida no afecta significativamente al sistema enzimático del citocromo P450. Se han identificado dos metabolitos con bajo efecto inhibitorio sobre 5 α -reductasa.

Eliminación

El índice de eliminación de finasterida está algo disminuido en los hombres de edad avanzada. La vida media plasmática es de 6 horas (4-12 horas) (en varones mayores de 70 años es de 8 horas, con un rango de 6-15 horas). Esta diferencia no tiene ninguna importancia clínica y, por lo tanto, no es necesario reducir la dosificación.

Después de la administración de finasterida marcada radiactivamente, aproximadamente 39 % (32-46 %) de la dosis administrada, se excreta por orina en forma de metabolitos. Prácticamente no hay cambios en la finasterida recuperada en la orina. Aproximadamente el 57 % (51-64 %) del total de la dosis se excreta por las heces.

En pacientes con insuficiencia renal crónica y aclaramiento de creatinina de 9 a 55 ml/min, la eliminación de una dosis única de finasterida-C14 no fue diferente a la observada en voluntarios sanos (ver sección 4.2). La unión a las 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.

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 DL50 oral de finasterida en ratones macho y hembra es aproximadamente 500 mg/kg. La DL50 oral de finasterida en ratas hembra y macho es 400 y 1.000 mg/kg, respectivamente.

Los estudios preclínicos revelaron que no existe riesgo especial para los humanos basado en estudios convencionales de toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinógeno. Estudios toxicológicos de reproducción en ratas macho demostraron una reducción de la próstata y del peso vesicular seminal, una reducción de la secreción de las glándulas genitales accesorias y un índice de fertilidad reducido (causado por el efecto farmacológico primario de finasterida). La relevancia clínica de estos hallazgos no está clara.

Al igual que con otros inhibidores de la 5α -reductasa, se ha observado feminización de los fetos machos nacidos de ratas a las que se administró finasterida durante el periodo gestacional. La administración intravenosa de finasterida a monas rhesus embarazadas de dosis de hasta 800 ng/día durante la totalidad del periodo de desarrollo embrionario y fetal no originó ninguna anomalía en los fetos machos. Esta dosis es unas 60-120 veces superior a la cantidad estimada en semen de un hombre que hubiera tomado 5 mg de finasterida y que hubiera expuesto a una mujer a través del semen. Se creyó que la toxicidad reproductiva era mediatizada mediante la inhibición de la 5α -reductasa. Teniendo en cuenta la diferencia enzimática de las especies en la sensibilidad a la inhibición de la finasterida el margen de exposición farmacológica sería de unas 4 veces. Para confirmar la relevancia del modelo rhesus aplicado al desarrollo fetal de los seres humanos, se administró una dosis oral de finasterida de 2 mg/kg/día (la exposición sistémica (AUC) de los monos fue inferior o en el intervalo de los varones que habían tomado 5 mg de finasterida, o aproximadamente 1-2 millones de veces la cantidad estimada de finasterida en semen) 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 evidencia de un efecto tumorigénico en un estudio en ratas que recibieron hasta 320 mg/kg/día de finasterida durante 24 meses (3.200 veces la dosis humana recomendada).

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

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

Estas concentraciones son 4.000-5.000 veces superiores a las concentraciones plasmáticas máximas obtenidas en el hombre con una dosis total de 5 mg. Además, las concentraciones utilizadas en los estudios in vitro (450-550 μmol) no se pueden alcanzar en un sistema biológico. En un ensayo de aberraciones cromosómicas in vivo en ratones, no se observó un aumento de las aberraciones cromosómicas relacionado con el tratamiento cuando se administró finasterida a la dosis más alta tolerada (250 mg/kg/día, 2.500 veces la dosis humana recomendada).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)

Almidón de maíz pregelatinizado
Docusato de sodio
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hidroxipropilcelulosa
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Laca de aluminio de indigotina (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PE/PVDC/Aluminio.

Tamaños de envase: 10, 20, 28, 30, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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 pelicular que impide el contacto con el principio activo siempre que los comprimidos no se hayan roto o machacado.

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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81.398

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

Fecha de la primera autorización: Noviembre 2016

Fecha de la renovación de la autorización: Marzo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2023