

EFEITOS COLATERAIS SEXUAIS RELACIONADOS À DROGA COM AUMENTO DO TEMPO DE TRATAMENTO DIMINUÍRAM AO LONGO DO TEMPO E EM MAIS DE 60% DOS PACIENTES QUE APRESENTARAM ESSES EFEITOS ADVERSOS O PROBLEMA FOI SOLUCIONADO COM A CONTINUIDADE DA TERAPIA.

OS SEGUINTE EFEITOS COLATERAIS TAMBÉM PODEM OCORRER: AUMENTO DO VOLUME E DA SENSIBILIDADE DAS MAMAS; REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE, INCLUINDO EDEMA LABIAL E ERUPÇÕES CUTÂNEAS.

#### Alteração de Exames Laboratoriais

Ao avaliar as determinações laboratoriais de PSA, deve-se considerar o fato de que pacientes tratados com finasterida comprimido revestido têm os níveis de PSA reduzidos, não foram observadas outras diferenças em padrões de parâmetros laboratoriais em pacientes tratados com placebo e com finasterida. A concentração sérica de PSA está correlacionada à idade do paciente e ao volume da próstata, e o volume da próstata está correlacionado com a idade do paciente, quando se avaliam as determinações laboratoriais da PSA deve-se considerar que os níveis de PSA em geral decrescem em pacientes tratados com finasterida (veja PRECAUÇÕES, câncer da próstata). Na maioria dos pacientes observa-se rápida redução nos níveis de PSA nos primeiros meses de terapia, quando esses níveis se estabilizam para um novo valor basal. Os valores basais pós-tratamento são próximos da metade dos valores anteriores ao tratamento. Esse decréscimo é previsível ao longo de toda a faixa de valores da PSA, embora possa variar de indivíduo para indivíduo. Contudo, em pacientes típicos tratados com finasterida comprimido revestido por seis meses ou mais, os valores da PSA devem ser dobrados para efeito de comparação com as faixas normais em homens não tratados. Há sobreposição considerável nos níveis de PSA entre homens com e sem câncer da próstata. Contudo, em homens com HPB, os valores da PSA dentro da faixa normal de referência não excluem a ocorrência de câncer da próstata, independentemente de tratamento com a finasterida.

Dados científicos informam que com base em uma comparação dos níveis de PSA entre homens cujo diagnóstico de câncer da próstata tenha sido feito durante o tratamento com finasterida comprimido revestido (n = 10) e em homens com diagnóstico de câncer da próstata durante o tratamento com finasterida comprimido revestido, a habilidade para se diferenciar entre HPB e câncer não foi adversamente afetada pelo tratamento com finasterida comprimido revestido.

#### Posologia

A posologia recomendada é de um comprimido de 5 mg diariamente com ou sem alimentos. Embora possa ser observada melhora precoce, uma tentativa terapêutica de pelo menos 6 meses pode ser necessária para se estabelecer se uma resposta benéfica foi ou não atingida.

#### Posologia em Idosos

Não é necessário ajuste posológico, embora estudos de farmacocinética tenham demonstrado que a eliminação da finasterida é algo diminuída em pacientes com mais de 70 anos de idade.

#### Insuficiência renal

Não é necessário ajuste posológico em pacientes com graus variados de insuficiência renal (deuração de creatinina de até 9 ml/min), pois os estudos de farmacocinética não indicaram qualquer alteração da biodisponibilidade da finasterida.

#### Superdosagem

É pouco provável que, em caso de superdosagem com finasterida, ocorram problemas. Alguns pacientes receberam doses únicas de finasterida comprimido revestido de até 400 mg e doses múltiplas de até 80 mg/dia durante 3 meses, sem efeitos adversos. Não há recomendação de qualquer terapia específica na superdosagem com este produto.

#### Pacientes idosos

Não é necessário ajuste posológico, embora estudos de farmacocinética tenham demonstrado que a eliminação da finasterida é diminuída em pacientes com mais de 70 anos de idade.

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS: nº 1.0583.0296

Farm. Resp.: Dr<sup>ª</sup> Maria Geisa P. de Lima e Silva  
CRF-SP nº 8.082

#### Nature's Plus Farmacêutica Ltda.

Rodovia SP-101, km 08  
Hortolândia/SP – CEP 13186-901  
CNPJ: 45.992.062/0001-65  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A.

Rua Com. Carlo Mário Gardano, 450  
S. B. do Campo/SP – CEP 09720-470

"Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho"

 0800-191914  
www.ems.com.br

087851

# finasterida



## FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido. Embalagens com 15, 30, 60 e 300 comprimidos revestidos.

### USO ORAL USO ADULTO

#### Composição:

Cada comprimido revestido de finasterida contém:

finasterida .....5 mg  
excipientes q.s.p\* .....1 com. rev.

\*povidona, álcool etílico, estearato de magnésio, croscamelose sódica, lactose, laurilsulfato de sódio, álcool polivinílico + dióxido de titânio + macrogol + talco, corante alumínio laca azul.

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação esperada do medicamento:** finasterida é uma substância utilizada para tratamento e controle de hiperplasia prostática benigna, e seu efeito pode ser notado após alguns meses de tratamento; por isso seu uso deve ser prolongado a critério do médico.

**Cuidados de armazenamento:** finasterida comprimido revestido deve ser mantido em temperatura ambiente (15° e 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco para minimizar a possibilidade de alteração de cor dos comprimidos com o tempo.

**Prazo de validade:** o número de lote e a data de validade deste medicamento estão impressos no cartucho do medicamento. Este produto não deve ser utilizado vencido. Pode ser prejudicial a sua saúde.

**Gravidez e lactação:** finasterida comprimido revestido é contra-indicado em mulheres e crianças. Mulheres grávidas não podem manusear comprimidos esfarelados de finasterida, para evitar o risco de absorção e lesão ao feto. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informar ao médico se está amamentando.

**Cuidados de administração:** siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses, e a duração do tratamento.

**Interrupção do tratamento:** não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Reações adversas:** raramente podem ocorrer alterações sexuais durante o uso da finasterida. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

#### TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** não foram identificadas interações medicamentosas de importância clínica.

**Contra-indicações e Precauções:** finasterida comprimido revestido não deve ser administrado a indivíduos com conhecida hipersensibilidade a algum componente da formulação. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

**Risco de automedicação: NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.**

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

##### Características

A finasterida é um sólido cristalino branco a quase branco, com peso molecular de 372,55. Tem fórmula molecular  $C_{23}H_{36}N_2O_2$  e seu nome químico é (5 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-N-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-4-azaandrost-1-eno-17-carboxamida. É livremente solúvel em clorofórmio, DMSO, etanol, metanol, n-propanol, pouco solúvel em propilenoglicol, polietilenoglicol 400; levemente solúvel em 0,1N HCl, 0,1 N NaOH e água.

##### Mecanismo de ação

A finasterida comprimido revestido é um composto sintético 4-azasteróide. É o primeiro de uma nova classe de inibidores específicos da 5-alfa-redutase, uma enzima intracelular que metaboliza a testosterona até o andrógeno mais potente, a diidrotestosterona (DHT). O processo é essencial para certas ações androgênicas. Deste modo, a finasterida bloqueia seletivamente a ação androgênica em tecidos como a próstata, em que é fundamental a produção de 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona.

A finasterida não tem afinidade pelo receptor andrógeno. A hiperplasia prostática benigna (HPB) é um achado comum em homens acima dos 50 anos de idade e sua prevalência aumenta com a idade. O desenvolvimento da glândula prostática e subsequentemente da HPB é dependente da conversão de testosterona em DHT dentro da próstata. Assim como em outros processos mediados por andrógenos, a HPB é uma patologia lentamente progressiva e, portanto, a reversão das suas manifestações clínicas pode requerer vários meses de tratamento. A finasterida comprimido revestido é indicado para tratamento e controle da HPB. finasterida comprimido revestido é altamente eficaz para reduzir a DHT intraprostática e circulante. Dentro de 24 horas, após a administração oral de finasterida 5 mg, há uma redução significativa nos níveis de DHT circulante, como resultado da inibição da 5-alfa-redutase. Estudos clínicos de longo prazo, em pacientes tratados com 5 mg/dia deste medicamento, demonstraram que a suspensão da DHT foi associada com acentuada regressão do volume prostático, aumento no fluxo urinário máximo e melhora dos sintomas gerais e obstructivos. Esse controle da HPB foi mantido durante o seguimento de dois anos, sugerindo assim que finasterida pode reverter o processo patológico da HPB.

Comparando-se com os valores basais, os pacientes apresentaram melhora nos três parâmetros primários

BU-9347 LAETUS 08



de eficácia, na primeira avaliação – 3<sup>o</sup> mês para o volume da próstata e 2<sup>a</sup> semana para o fluxo urinário e os sintomas. Houve diferença estatisticamente significativa na redução do volume prostático e do antígeno prostático específico (PSA) após três meses, comparando com o placebo. Da mesma forma, diferenças estatisticamente significativas em relação ao placebo foram observadas quanto ao aumento das taxas de fluxo urinário máximo, aos 4 meses, e à melhora dos sintomas gerais e obstrutivos, aos 7 meses.

**Farmacocinética**

A finasterida é bem absorvida, apresentando biodisponibilidade oral de 63%. Pico de concentração plasmática ocorre entre 2 a 6 horas depois da administração oral. O tempo médio do pico de concentração máxima foi de 1,9 horas durante a alimentação e 4,2 horas depois do café da manhã. As concentrações são baixas a indetectável na próstata e líquido seminal. Após administração oral, a forma inalterada da finasterida é o maior componente circulando no plasma, dois metabólito monohidroxi foram identificados no sangue e demonstrou inibir a atividade da 5-alfa redutase. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 6 hora nos pacientes normais e aproximadamente 8 horas em pacientes com 70 anos ou mais. A principal via de eliminação da finasterida é através das fezes (57% variação de 51-64%). Aproximadamente 39% (de 32 a 46%) é excretada pela urina, e o maior componente encontrado é o metabólito ácido monocarboxílico.

**Indicações**

A finasterida comprimido revestido é indicado para o tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB), de forma a provocar a regressão da próstata aumentada, e melhorar o fluxo urinário e os sintomas associados com a HPB.

**Contra Indicações**

A FINASTERIDA É CONTRA-INDICADO PARA MULHERES E CRIANÇAS. FINASTERIDA É CONTRA-INDICADO NOS CASOS DE HIPERSENSIBILIDADE A ALGUM COMPONENTE DA FÓRMULA. GRAVIDEZ: USO EM MULHERES GRAVIDAS OU QUE PODEM, POTENCIALMENTE, ENGRAVIDAR (VER PRECAUÇÕES: GRAVIDEZ E EXPOSIÇÃO À FINASTERIDA - RISCO PARA O FETO DO SEXO MASCULINO).

**Precauções e Advertências**

*Geral*

Uma vez que a resposta benéfica de finasterida comprimido revestido pode não se manifestar imediatamente, pacientes com grandes volumes residuais de urina e/ou fluxo urinário drasticamente reduzido deverão ser cuidadosamente monitorizados para uropatia obstrutiva.

*Câncer da Próstata*

Recomenda-se a realização do toque retal bem como de outras avaliações para detecção do câncer da próstata, antes do início da terapia com finasterida comprimido revestido e periodicamente durante o tratamento. A concentração de PSA no soro tem sido cada vez mais utilizada para a detecção do câncer da próstata. Em geral um valor da PSA >10 ng/ml (Hybritach) indica avaliações posteriores e eventual biópsia. Para níveis da PSA entre 4 e 10 ng/ml, aconselha-se maiores avaliações. O médico deve ter consciência de que um valor basal da PSA < 4 ng/ml não exclui o câncer da próstata. A finasterida provoca redução nas concentrações séricas da PSA mesmo na presença de câncer da próstata (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E DE TESTES DE LABORATÓRIO). A redução dos níveis da PSA em pacientes com HPB tratados com finasterida comprimido revestido deve ser considerada quando se avaliar dados de PSA e não exclui a possibilidade de ocorrência concomitante de câncer da próstata. Qualquer aumento sustentado nos níveis de PSA em pacientes tratados com finasterida deve ser cuidadosamente avaliado. Inclusive considerando-se a não-aderência ao tratamento com finasterida comprimido revestido. Não foi ainda demonstrado benefício clínico em pacientes com câncer da próstata tratados com finasterida. Em estudos clínicos controlados realizados em pacientes com HPB, a finasterida não pareceu alterar a taxa de detecção de câncer da próstata.

*Carcinogênese, Mutagênese, Fertilidade*

Não foi observada evidência de efeito carcinogênico em estudos de 24 meses de duração em ratos recebendo doses de finasterida de até 320 mg/Kg/dia (3200 vezes a dose recomendada para o homem). Em um estudo de carcinogenicidade de 19 meses de duração em camundongos, foi observado um aumento estatisticamente significativo (P £ 0,05) na incidência de adenoma de célula testicular de Leydig com doses de 250 mg/Kg/dia (2500 vezes a dose recomendada para o homem); não foram observados adenomas em camundongos recebendo doses de 2,5 ou 25 mg/Kg/dia (25 a 250 vezes a dose recomendada para o homem, respectivamente). Em camundongos recebendo doses de 25 mg/Kg/dia e em ratos recebendo doses maiores ou iguais a 40 mg/Kg/dia (250 e 400 vezes a dose recomendada para o homem, respectivamente), foi observado aumento da incidência de hiperplasia da célula de Leydig. Foi demonstrada correlação positiva entre as alterações proliferativas das células de Leydig e o aumento dos níveis (2-3 vezes acima do controle) de hormônio luteinizante (LH) em ambas as espécies de roedores tratadas com altas doses de finasterida. Este fato sugere que as alterações das células de Leydig são conseqüências dos níveis elevados de LH no soro e não a um efeito direto da finasterida. Não foram observadas alterações relacionadas à droga, das células de Leydig, nem em ratos nem em cães tratados com finasterida comprimido revestido durante 1 ano, com doses de 20 mg/Kg/dia e 45 mg/Kg/dia (200 e 450 vezes a dose recomendada para o homem, respectivamente) nem em camundongos tratados por 19 meses com doses de 2,5 mg/Kg/dia (25 vezes a dose recomendada para o homem).



Não foi observada evidência de mutagênese em testes de mutagênese bacteriana *in vitro*, em teste de mutagênese em células de mamíferos ou em teste de eluição alcalina *in vitro*. Em teste de aberração cromossômica *in vitro*, quando células de ovário de hamster chinês foram tratadas com altas doses de finasterida (450-500 mmol), houve ligeiro aumento nas aberrações cromossômicas. Estas concentrações correspondem a 4000-5000 vezes os picos dos níveis plasmáticos em um homem recebendo uma dose total de 5 mg. Ainda as concentrações (450-500 mmol) utilizadas nos estudos *in vitro* não podem ser atingidas em um sistema biológico. Em um estudo de aberração cromossômica *in vivo*, em camundongos, não foram observados aumentos na aberração cromossômica relacionados ao tratamento com finasterida comprimido revestido nas doses máximas toleradas (250 mg/Kg/dia: 2500 vezes a dose recomendada para o homem). Em coelhos do sexo masculino, sexualmente maduros, tratados com 80 mg/Kg/dia de finasterida (800 vezes a dose recomendada para o homem) por até 12 semanas, não foi observado efeito na fertilidade, na contagem de espermas nem no volume do ejaculado. Em ratos do sexo masculino, sexualmente maduros, tratados com a mesma dose de finasterida, não se observou efeitos significativos na fertilidade após 6 ou 12 semanas de tratamento; contudo, quando o tratamento se prolongava até 24 a 30 semanas, havia aparente redução na fertilidade e na fecundidade, juntamente com decréscimo significativo, nos pesos da vesícula seminal e da próstata. Todos os efeitos foram reversíveis em um período de 6 semanas, após interrupção do tratamento. O decréscimo da fertilidade em ratos tratados com finasterida é secundário ao seu efeito sobre os órgãos sexuais acessórios (próstata e vesícula seminal) resultando na deficiência de formação do tampão seminal. O tampão seminal é essencial para a fertilidade normal em ratos e não é relevante no homem que não forma tampão copulatório. Não foi observado efeito relacionado à droga, em testículos ou na performance sexual em ratos e coelhos.

Observou-se hipospádia na prole do sexo masculino de ratas grávidas que receberam finasterida em doses que variaram de 100 mg/Kg/dia a 100 mg/Kg/dia (1 a 100 vezes a dose recomendada para o homem), numa incidência de 3,6 a 100%. Adicionalmete, na prole do sexo masculino havia ratos com pesos da próstata e da vesícula seminal reduzidos, separação retardada do prepúcio e desenvolvimento transitório do mamilo em ratos que receberam finasterida comprimido revestido em doses maiores ou iguais a 30 mg/Kg/dia (30% da dose recomendada para o homem). O período crítico durante o qual estes efeitos podem ser induzidos foi definido em ratos, como sendo aos 16-17 dias da gestação. As alterações descritas acima são efeitos farmacológicos esperados dos inibidores da 5- $\alpha$ -redutase. Muitas das alterações, tais como hipospádias, observadas em ratos machos expostos à finasterida in útero, são semelhantes aos relatados em meninos com deficiência genética de 5- $\alpha$ -redutase. Não foram observados efeitos em recém-nascidos do sexo feminino expostos in útero, a qualquer dose de finasterida. A administração de finasterida em ratos durante o final da gestação e no período de lactação, resulta em leve redução da fertilidade na primeira geração de recém-nascidos do sexo masculino (3 mg/Kg/dia: 30 vezes a dose recomendada para o homem). Não se observou anormalidades de desenvolvimento na primeira geração de recém-nascidos machos ou fêmeas resultantes do cruzamento com ratos do sexo masculino tratados com finasterida (80 mg/Kg/dia: 800 vezes a dose recomendada para o homem) com ratas não tratadas.

Não se observou evidência de má formação em fetos de coelhos expostos in útero, no período de 6-18 dias de gestação a doses de finasterida de até 100 mg/Kg/dia (1000 vezes a dose recomendada para o homem).

*Insuficiência hepática:* finasterida comprimido revestido é metabolizada pelo fígado, portanto, pacientes com insuficiência hepática devem administrar este medicamento com precaução.

**Interação medicamentosa**

Não foram identificadas interações medicamentosas de importância clínica. A finasterida comprimido revestido não parece afetar significativamente o sistema metabolizador de drogas ligado ao citocromo P-450. Os compostos testados no homem incluem propanolol, digoxina, gliburida, varfarina, teofilina e antipirina.

**OUTRAS TERAPIAS CONCOMITANTES:**

Embora não tenham sido realizados estudos específicos de interação, finasterida comprimido revestido foi utilizado em estudos clínicos concomitantemente com inibidores da ECA, alfabloqueadores, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, diuréticos, antagonistas H<sub>2</sub>, inibidores da HMG-CoA redutase, antiinflamatórios não-esteróides, quinolonas e benzodiazepínicos, sem evidências de interações adversas clinicamente significativas.

**Interação alimentares**

Não existe nenhum dado na literatura que comprove a interação deste medicamento com alimentos.

**Efeitos Colaterais e Reações adversas**

A FINASTERIDA COMPRIMIDO REVESTIDO É BEM TOLERADO. EM ESTUDOS CLÍNICOS OS SEGUINTES EFEITOS ADVERSOS FORAM CONSIDERADOS PELO PESQUISADOR COMO POSSIVELMENTE, PROVAVELMENTE OU DEFINITIVAMENTE RELACIONADOS À DROGA E QUE OCORRERAM COM FREQUÊNCIA MAIOR DO QUE 1% E MAIOR DO QUE A DO PLACEBO: IMPOTÊNCIA (3,7% PARA FINASTERIDA, 1,1% PARA PLACEBO), DIMINUIÇÃO DA LIBIDO (3,3%, 1,6%) E DIMINUIÇÃO DO VOLUME DE EJACULAÇÃO (2,8%, 0,9%). EM OUTRO ESTUDO, O PERFIL DOS EFEITOS ADVERSOS EM APROXIMADAMENTE 1.100 PACIENTES TRATADOS COM 5 MG/DIA DE FINASTERIDA COMPRIMIDO REVESTIDO DURANTE 24 MESES EM 400 PACIENTES TRATADOS POR 36 MESES E EM 50 PACIENTES TRATADOS POR 48 MESES FOI SEMELHANTE AOS DESCRITOS ACIMA. NÃO HÁ EVIDÊNCIA DE AUMENTO DE EFEITOS ADVERSOS COM AUMENTO DA DURAÇÃO DO TRATAMENTO COM FINASTERIDA COMPRIMIDO REVESTIDO. A INCIDÊNCIA DE



<b>ÁREA</b>	<b>APROVAÇÃO DE ARTE FINAL</b>
	<b>VISTO DATA</b>
Deplo. Des. Embalagem	_____
Deplo. Marketing	_____
Desenv. Galênico	_____
Registro de Produto	_____

