



SANVAL Comércio e Indústria Ltda.
Indústria Farmacêutica

Pronasteron

Sanval Comércio e Indústria Ltda.

Comprimidos

1 mg



Pronasteron

finasterida

APRESENTAÇÕES

Pronasteron comprimidos de 1 mg - Embalagens com 15, 20, 30, 40, 500 e 600 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Pronasteron 1 mg contém:

finasterida.....1 mg
excipientes*.....1 comprimido

*lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Pronasteron é indicado para o tratamento de homens com calvície de padrão masculino (alopecia androgênica), para aumentar o crescimento e prevenir a queda adicional de cabelo.

Pronasteron não é indicado para mulheres ou crianças (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES/Gravidez e RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos em Homens

A eficácia de finasterida foi demonstrada em três estudos que incluíram 1.879 homens de 18 a 41 anos de idade com perda de cabelo leve a moderada, porém não completa, na área do vértex e frontal/intermediária. Nesses estudos, o crescimento capilar foi avaliado através da utilização de quatro medidas, incluindo contagem de cabelos, classificação de fotografias da cabeça por um painel de dermatologistas especialistas, avaliação do pesquisador e autoavaliação feita pelo paciente.

Nos dois estudos em homens com perda de cabelo no vértex, o tratamento com finasterida continuou por 5 anos, período durante o qual os pacientes apresentaram melhora nos primeiros três meses de uso, em comparação tanto com o período basal como com o placebo. O tratamento com finasterida durante 5



anos resultou em estabilização da perda de cabelo em 90% dos homens, com base na avaliação fotográfica, e em 93%, com base na avaliação do pesquisador. Além disso, foi relatado aumento do crescimento de cabelos por 65% dos homens que receberam finasterida com base na contagem de cabelos (*versus* 0% no grupo placebo), por 48% com base na avaliação fotográfica (*versus* 6% no grupo placebo) e por 77% com base na avaliação do pesquisador (*versus* 15% no grupo placebo). Em contrapartida, no grupo placebo, observou-se perda de cabelo gradual ao longo do tempo em 100% dos homens com base na contagem de cabelos (*versus* 35% dos homens que receberam finasterida, em 75% com base na avaliação fotográfica (*versus* 10% dos homens que receberam finasterida e em 38% com base na avaliação do pesquisador (*versus* 7% dos homens tratados com finasterida). Além disso, a autoavaliação feita pelos pacientes demonstrou aumento significativo na densidade do cabelo, diminuição na perda de cabelo e melhora da aparência do cabelo durante 5 anos de tratamento com finasterida. Enquanto as avaliações do cabelo, em comparação com o período basal, foram melhores em homens tratados com finasterida por 2 anos e diminuíram de forma gradual subsequentemente (por exemplo, aumento de 88 fios de cabelo em uma área representativa de 5,1 cm² em 2 anos e aumento de 38 fios de cabelo em 5 anos), a perda de cabelo no grupo placebo piorou progressivamente em comparação com o período basal (redução de 50 fios de cabelo em 2 anos e 239 fios de cabelo em 5 anos). Assim, com base nessas quatro medidas, a diferença entre os grupos de tratamento continuou aumentando ao longo de 5 anos dos estudos.

Um estudo com duração de 12 meses, que incluiu homens com perda de cabelo na área frontal/intermediária, também demonstrou melhora significativa no crescimento e na aparência do couro cabeludo, conforme as mesmas medidas descritas acima.

Um estudo controlado por placebo, de 48 semanas de duração, desenhado para determinar o efeito de finasterida nas fases do ciclo de crescimento capilar (fase de crescimento [anágena] e fase de repouso [telógena]) na calvície do vértex, incluiu 212 homens com alopecia androgênica. No período basal e em 48 semanas, a contagem total de cabelos, na fase telógena e na fase anágena, foi obtida em uma área-alvo de 1 cm² do couro cabeludo. O tratamento com finasterida aumentou o número de cabelos na fase anágena, enquanto os homens do grupo placebo perderam cabelos nesta fase. Em 48 semanas, os homens tratados com finasterida mostraram aumento real na contagem total de cabelos e na fase anágena, de 17 e 27 cabelos, respectivamente, em comparação com o placebo. Esse aumento na contagem de cabelos na fase anágena, em comparação com a contagem total de cabelos, levou a uma melhora real na razão anágena/telógena de 47%, em 48 semanas, em homens tratados com finasterida, comparado ao placebo. Esses dados fornecem evidências diretas de que o tratamento com finasterida promove a conversão de folículos capilares para a fase de crescimento ativo.

Em resumo, esses estudos demonstraram que o tratamento com finasterida aumenta o crescimento capilar e previne a perda de cabelo adicional em homens com alopecia androgênica.



Estudos em Mulheres

A falta de eficácia foi demonstrada em mulheres pós-menopáusicas com alopecia androgênica, tratadas com finasterida, em um estudo controlado por placebo de 12 meses de duração (n= 137). Essas mulheres não apresentaram melhora nos parâmetros de contagem de cabelo, autoavaliação feita pela paciente, avaliação pelo pesquisador ou nas classificações baseadas em fotografias padronizadas, em comparação com o grupo placebo (veja **INDICAÇÕES**).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Mecanismo de Ação

A finasterida é um inibidor competitivo e específico da 5- α -redutase do tipo II, capaz de formar lentamente com esta um complexo enzimático estável. O *turnover* desse complexo é extremamente lento ($t_{1/2}$ ~30 dias). A finasterida não tem afinidade pelo receptor andrógeno e não possui efeitos androgênicos, antiandrogênicos, estrogênicos, antiestrogênicos ou progestacionais. A inibição dessa enzima bloqueia a conversão periférica da testosterona ao andrógeno diidrotestosterona (DHT), resultando em reduções significativas das concentrações séricas e teciduais de DHT. A finasterida produz rápida redução dos níveis séricos de DHT, alcançando supressão significativa no período de 24 horas após a administração.

Os folículos capilares contêm a 5- α -redutase do tipo II. Em homens com alopecia androgênica, a área calva possui folículos capilares miniaturizados e quantidades aumentadas de DHT. A administração de finasterida a esses homens diminui as concentrações de DHT no soro e no couro cabeludo. Além disso, homens com deficiência genética de 5- α -redutase do tipo II não apresentam alopecia androgênica. Esses dados e os resultados dos estudos clínicos comprovam que a finasterida inibe o processo responsável pela miniaturização dos folículos capilares do couro cabeludo, levando à reversão do processo de calvície.

Absorção

Em relação a uma dose intravenosa de referência, a biodisponibilidade oral da finasterida é de aproximadamente 80%. A biodisponibilidade não é prejudicada pelos alimentos. A concentração plasmática máxima da finasterida é alcançada aproximadamente 2 horas após a ingestão, e a absorção é completa depois de 6 a 8 horas.

Distribuição



A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 93%. O volume de distribuição da finasterida é de aproximadamente 76 litros. Após a administração de múltiplas doses, ocorre pequeno acúmulo de finasterida no plasma. Em estado de equilíbrio, após uma dose de 1 mg/dia, a concentração plasmática máxima de finasterida atingiu em média 9,2 ng/mL, alcançada 1 a 2 horas após a dose; a AUC(0-24 h) foi de 53 ng/mL.

A finasterida foi detectada no liquor (líquido cefalorraquidiano - LCR), mas a medicação parece não se concentrar preferencialmente no LCR. Uma quantidade muito pequena de finasterida também foi detectada no líquido seminal de indivíduos sob uso de finasterida.

Metabolismo

A finasterida é metabolizada principalmente pela subfamília 3A4 do sistema enzimático do citocromo P450. Após uma dose oral de finasterida marcada com C14 em homens, foram identificados dois metabólitos da finasterida que possuem apenas uma pequena fração da atividade inibitória da 5- α -redutase da finasterida.

Eliminação

Após uma dose oral de finasterida marcada com C14 em homens, 39% da dose foram excretados na urina na forma de metabólitos (para todos os efeitos, não se encontrou medicamento inalterado na urina) e 57% da dose total foram excretados nas fezes. A depuração plasmática é de aproximadamente 165 mL/min. A taxa de eliminação da finasterida diminui um pouco com a idade. A meia-vida terminal média é de aproximadamente 5 a 6 horas em homens de 18-60 anos de idade e de 8 horas em homens com mais de 70 anos de idade. Esses achados não possuem importância clínica e, portanto, não servem como base para a redução da dose em pacientes idosos.

FARMACODINÂMICA

A finasterida não apresentou efeito sobre os níveis circulantes de cortisol, hormônio estimulante da tireóide ou tiroxina, nem efeito sobre o perfil lipídico do plasma (por exemplo, colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade, lipoproteínas de alta densidade e triglicérides) ou sobre a densidade mineral óssea. Em estudos clínicos, com a finasterida, não foram detectados efeitos significativos no hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), estradiol ou prolactina. O estímulo do hormônio de liberação da gonadotrofina (GnRH) nos níveis de LH ou FSH não foi alterado, indicando que o controle regulatório do eixo hipofisário-testicular não foi afetado. O nível de testosterona circulante aumentou aproximadamente 10-15% comparado com o placebo, entretanto mantendo-se dentro do nível fisiológico. Não houve efeito nos parâmetros do sêmem em homens tratados com finasterida 1 mg/dia por 48 semanas.



A finasterida parece ter inibido tanto o metabolismo do esteróide C19 como o do C21 e, conseqüentemente, parece ter apresentado efeito inibitório sobre as atividades hepática e periférica da 5 α -redutase tipo II. Os níveis séricos dos metabólitos da DHT - androstenediol glicuronida e androsterona glicuronida - também apresentaram redução significativa. Este padrão metabólico é semelhante ao observado em indivíduos com deficiência genética de 5 α -redutase tipo II, que apresentam níveis acentuadamente diminuídos de DHT e que não sofrem de calvície de padrão masculino.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto;
- Pronasteron não é indicado para mulheres ou crianças.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres e crianças.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em estudos clínicos com finasterida, que incluíram homens de 18 a 41 anos de idade, a concentração sérica média de antígeno prostático específico (PSA) diminuiu de 0,7 ng/mL no período basal para 0,5 ng/mL no 12º mês. Quando finasterida for administrado para o tratamento da calvície de padrão masculino em homens mais velhos, com hiperplasia prostática benigna (HPB), deve-se levar em consideração que, nesses casos, os níveis de PSA diminuem aproximadamente 50%.

Gravidez e lactação - Categoria de risco: X

Pronasteron é contraindicado para mulheres grávidas ou que possam engravidar.

Devido à capacidade dos inibidores da 5- α -redutase do tipo II, como a finasterida, de inibir a conversão de testosterona em diidrotestosterona em alguns tecidos, essas medicações podem causar anormalidades na genitália externa de fetos do sexo masculino, quando administradas a mulheres grávidas.

Mulheres grávidas ou que possam engravidar não devem manusear comprimidos esfarelados ou quebrados de Pronasteron devido à possibilidade de absorção da finasterida e do risco potencial subsequente para o feto do sexo masculino.

Pronasteron não é indicado para mulheres.

Não se sabe se a finasterida é excretada no leite materno.



Uso Pediátrico

Pronasteron não é indicado para crianças.

Uso em Idosos

Não foram realizados estudos clínicos com finasterida em idosos com calvície de padrão masculino.

Dirigir ou operar máquinas

Não existem dados que sugiram que finasterida afete a capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram identificadas interações medicamentosas de importância clínica. A finasterida parece não afetar o sistema enzimático ligado ao citocromo P450, responsável pela metabolização de medicações. Os compostos que foram testados em homens incluíram propranolol, digoxina, gliburida, varfarina, teofilina e antipirina e não foram verificadas interações.

Embora não tenham sido realizados estudos específicos de interação, doses de finasterida de 1 mg ou mais foram utilizadas em estudos clínicos concomitantemente com inibidores da ECA, paracetamol, alfabloqueadores, benzodiazepínicos, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, diuréticos, antagonistas H₂, inibidores da HMG-CoA redutase, inibidores da síntese de prostaglandina (AINEs) e quinolonas, sem evidência de interações adversas clinicamente significativas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem externa.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aparência

Pronasteron é um comprimido circular abaulado, sem vinco, branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.



Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A posologia recomendada é de um comprimido de 1 mg diariamente, com ou sem alimentos.

Geralmente, o uso diário por 3 meses ou mais é necessário antes que se observe aumento de crescimento capilar e/ou prevenção da queda de cabelo. O uso contínuo é recomendado para obtenção do máximo benefício. A interrupção do tratamento reverte o efeito do medicamento no período de 12 meses.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Finasterida é geralmente bem tolerado. Os efeitos adversos, normalmente leves, geralmente não resultam na descontinuação do tratamento. A finasterida, para alopecia androgênica, foi avaliada quanto à segurança em estudos clínicos que envolveram mais de 3.200 homens. Em três desses estudos, com 12 meses de duração, controlados com placebo, duplo-cegos, multicêntricos, com protocolos comparáveis, o perfil de segurança global de finasterida e do placebo foram similares. A descontinuação do tratamento em função de efeito adverso clínico ocorreu em 1,7% dos 945 homens que receberam finasterida e em 2,1% dos 934 homens que receberam placebo. Nesses estudos, os seguintes efeitos adversos comuns ($> 1/100$ e $\leq 1/10$) relacionados ao medicamento foram relatados em homens que receberam finasterida: diminuição da libido (finasterida, 1,8% *versus* placebo, 1,3%) e disfunção erétil (finasterida, 1,3% *versus*, placebo, 0,7%). Além disso, a seguinte reação adversa incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$) foi relatada em homens que receberam finasterida: diminuição do volume do ejaculado (finasterida, 0,8% *versus* placebo 0,4%). Esses efeitos desapareceram nos homens que descontinuaram o tratamento e em muitos que mantiveram o tratamento. Em outro estudo, o efeito de finasterida no volume do ejaculado foi avaliado e não foi diferente daquele observado com placebo.

A incidência de cada um dos efeitos adversos acima diminuiu para $\leq 0,3\%$ no quinto ano de tratamento com finasterida.

A finasterida também foi estudada na redução do risco de câncer de próstata com doses 5 vezes maiores que a dose recomendada para calvície de padrão masculino. Em um estudo controlado com placebo de 7 anos de duração que incluiu 18.882 homens saudáveis, dos quais 9.060 tinham dados de biópsia de próstata com agulha disponíveis para análise, foi detectado câncer de próstata em 803 (18,4%) homens que receberam 5 mg de finasterida e 1.147 (24,4%) homens que receberam placebo. No grupo que recebeu 5 mg de finasterida, 280 (6,4%) homens tiveram câncer de próstata com pontuações de Gleason de 7-10 detectadas por biópsia com agulha *versus* 237 (5,1%) homens no grupo placebo. Análises adicionais sugerem que o aumento na prevalência de câncer de próstata de alto grau observado no grupo que recebeu 5 mg de finasterida pode ser explicado por um viés devido ao efeito de 5 mg de finasterida no volume da próstata. Do total de casos de câncer de próstata diagnosticados nesse estudo,



aproximadamente 98% foram classificados como intracapsulares (estágio clínico T1 ou T2) no diagnóstico. A significância clínica dos dados de Gleason 7-10 é desconhecida.

Câncer de mama

A finasterida também foi estudada em homens com câncer de próstata com doses 5 vezes maiores que a dose recomendada para calvície de padrão masculino. Durante os 4 a 6 anos do estudo MTPOS, comparativo e controlado com placebo, que envolveu 3.047 homens, foram detectados 4 casos de câncer de mama em homens tratados com finasterida 5mg, mas nenhum caso em homens não tratados com finasterida 5mg. Durante os 4 anos do estudo PLESS, controlado com placebo, que envolveu 3040 homens, foram detectados 2 casos de câncer de mama em homens tratados com placebo, mas nenhum caso nos homens tratados com finasterida 5 mg. Durante estudo de 7 anos, controlado com placebo, *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), que envolveu 18.882, foi detectado um caso de câncer de mama em homens tratado com finasterida 5mg e um caso de câncer de mama em homens tratado com placebo. Houve relatos pós-comercialização de câncer de mama com o uso de finasterida 1mg e 5mg. A relação entre o uso prolongado de finasterida e neoplasia de mama masculino é atualmente desconhecida.

Experiência Pós-comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram reportadas em uso pós-comercialização. Como estas reações são relatadas voluntariamente, nem sempre é possível estimar a frequência ou estabelecer um relacionamento causal à exposição da droga.

Após a comercialização, foram relatados os seguintes efeitos adversos:

- reações de hipersensibilidade tais como erupção cutânea, prurido, urticária e angiodema (incluindo edema dos lábios, língua, garganta e da face);
- depressão;
- diminuição da libido que continua após a descontinuação do tratamento;
- disfunção sexual (disfunção erétil e distúrbios da ejaculação) que continua após descontinuação do tratamento, sensibilidade e aumento das mamas, dor testicular, infertilidade masculina e/ou baixa qualidade do sêmen. A normalização ou melhoria da qualidade do sêmen tem sido relatada após a descontinuação da finasterida.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.



**SANVAL Comércio e Indústria Ltda.
Indústria Farmacêutica**

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, doses únicas de finasterida de até 400 mg e doses múltiplas de até 80 mg/dia durante três meses não causaram efeitos adversos. Não há recomendação de nenhum tratamento específico para a superdosagem com finasterida.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. M.S. nº. 1.0714. 0165.

Farmacêutico Responsável

Dr^a. Cláudia dos Reis Tassinari Amaral - CRF-SP nº 15.346

Sanval Comércio e Indústria Ltda.

Rua Nicolau Alayon, 441 - Interlagos.

São Paulo - SP - CEP: 04802-000

C.N.P.J. 61.068.755/0001-12

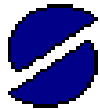
Indústria Brasileira.

SAC: 0800 176 777

E-mail: sac@sanval.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.





SANVAL Comércio e Indústria Ltda.
Indústria Farmacêutica

ANEXO B

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações Relacionadas
Não Disponível	Não Disponível	10457 - SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	Não Disponível	Não Disponível	10457 - SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	Não Disponível	Adequação de todos itens a RDC 47/09	VPS	Comprimido 1 mg Embalagens com 15, 20, 30, 40, 500 e 600 comprimidos.

***Bula Versão Profissional da Saúde**



SANVAL Comércio e Indústria Ltda.
Indústria Farmacêutica

Pronasteron

Sanval Comércio e Indústria Ltda.

Comprimidos

5 mg



Pronasteron

finasterida

APRESENTAÇÕES

Pronasteron comprimidos de 5mg - Embalagens com 15, 20, 30, 40, 500 e 600 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Pronasteron 5 mg contém:

finasterida5 mg
excipientes*1 comprimido

*lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

Pronasteron é indicado para o tratamento e o controle da hiperplasia prostática benigna (HPB) e para a prevenção de eventos urológicos para:

- Reduzir o risco de retenção urinária aguda;
- Reduzir o risco de cirurgias, incluindo ressecção transuretral da próstata e prostatectomia.

Finasterida diminui o tamanho da próstata aumentada, melhora o fluxo urinário e os sintomas associados à HPB.

Pacientes que apresentam aumento do volume da próstata são os candidatos mais adequados para a terapia com finasterida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados dos estudos descritos a seguir, que demonstram redução do risco de retenção urinária aguda e cirurgia, melhora dos sintomas relacionados à HPB, aumento das velocidades máximas de fluxo urinário e redução do volume da próstata, sugerem que finasterida reverte a progressão da HPB em homens com próstata aumentada.

Finasterida, na dose de 5 mg/dia, foi avaliada inicialmente em pacientes com sintomas de HPB e próstatas aumentadas ao exame de toque retal em dois estudos fase III, de 1 ano, randômicos, duplo-cegos e controlados com placebo, e em suas extensões em regime aberto de 5 anos de duração. Dos 536 pacientes distribuídos originalmente de modo randômico para receber 5 mg/dia de finasterida, 234 completaram a



terapia adicional de 5 anos e foram disponibilizados para análise. Os parâmetros de eficácia foram escore dos sintomas, velocidade máxima de fluxo urinário e volume da próstata.

Finasterida foi avaliada adicionalmente no estudo PLESS, um estudo de 4 anos, multicêntrico, duplo-cego, randômico e controlado com placebo, que avaliou o efeito da terapia com 5 mg/dia de finasterida sobre os sintomas de HPB e sobre os eventos urológicos relacionados à HPB (intervenção cirúrgica [por exemplo, ressecção transuretral da próstata e prostatectomia] ou retenção urinária aguda com necessidade de cateterização). Foram distribuídos de modo randômico para o estudo 3.040 pacientes (1.524 para a finasterida e 1.516 para o placebo), com idades entre 45 e 78 anos, com sintomas moderados a graves de HPB e próstata aumentada ao exame de toque retal, dos quais 3.016 foram avaliáveis quanto à eficácia. Um total de 1.883 pacientes (1.000 do grupo finasterida, 883 do grupo placebo) completaram o estudo de 4 anos. Também foram avaliados a velocidade máxima de fluxo urinário e o volume da próstata.

EFEITO SOBRE A RETENÇÃO URINÁRIA AGUDA E A NECESSIDADE DE CIRURGIA

No estudo PLESS, de 4 anos, 13,2% dos pacientes tratados com placebo apresentaram necessidade de cirurgia ou retenção urinária aguda com necessidade de cateterização, em comparação com 6,6% dos pacientes tratados com finasterida, representando uma redução de 51% do risco de cirurgia ou de retenção urinária aguda em 4 anos. Finasterida reduziu o risco de cirurgia em 55% (10,1% para o placebo versus 4,6% para finasterida e reduziu o risco de retenção urinária aguda em 57% (6,6% para o placebo versus 2,8% para finasterida. A redução do risco ficou evidente entre os grupos de tratamento na primeira avaliação (4 meses) e foi mantida pelos 4 anos do estudo (veja as Figuras 1 e 2). A Tabela 1 a seguir apresenta as taxas de ocorrência e a redução do risco de eventos urológicos durante o estudo.

Figura 1: Porcentagem de Pacientes Submetidos a Cirurgia para HPB, Incluindo RTUP*

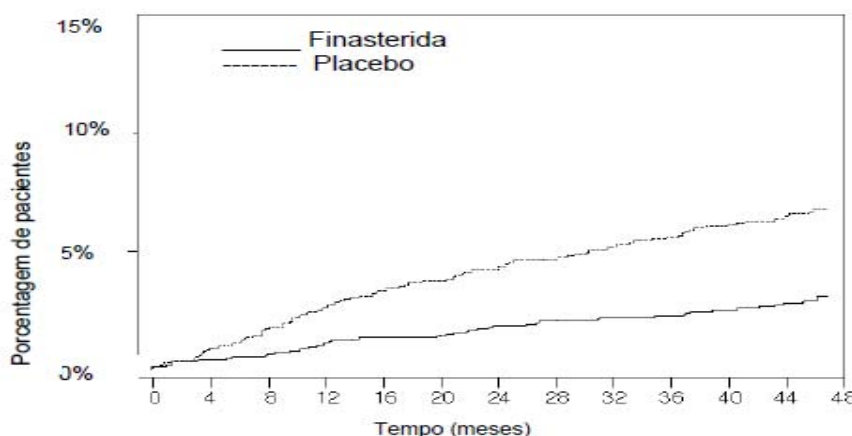




Figura 2: Porcentagem de Pacientes com Desenvolvimento de Retenção Urinária Aguda (Espontânea e Precipitada)

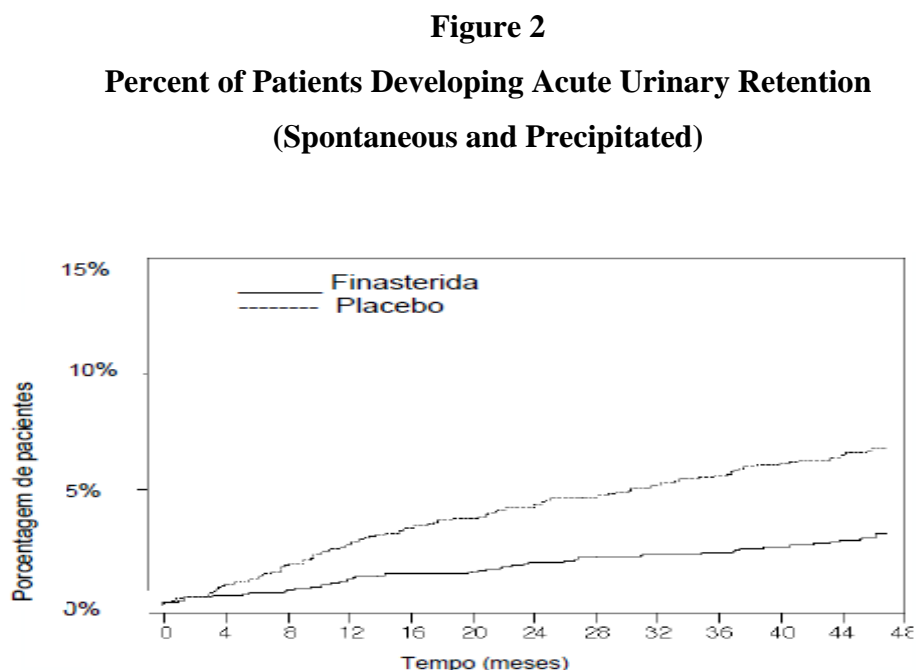


Tabela 1: TAXAS DE EVENTOS UROLÓGICOS E REDUÇÃO DE RISCO POR FINASTERIDA DURANTE 4 ANOS

	Porcentagem de Pacientes		
Eventos Urológicos	Placebo (n= 1.503)	Finasterida 5 mg (n= 1.513)	Redução do Risco
Cirurgia ou Retenção Urinária Aguda	13,2%	6,6%	51%*
Cirurgia [†]	10,1%	4,6%	55%*
RTUP	8,3%	4,2%	49%*
Retenção Urinária Aguda	6,6%	2,8%	57%*

[†] Cirurgia relacionada à HPB

* p<0,001

EFEITO SOBRE O ESCORE DOS SINTOMAS



Nos dois estudos fase III, de 1 ano de duração, a média do escore de sintomas totais diminuiu em relação à fase inicial logo na 2ª semana. Em comparação com o placebo, observou-se melhora significativa dos sintomas no 7º e no 10º meses destes estudos. Embora tenha sido observada melhora precoce dos sintomas urinários em alguns pacientes, um estudo terapêutico, de pelo menos 6 meses, foi em geral necessário para avaliar se uma resposta benéfica no alívio dos sintomas foi alcançada. A melhora dos sintomas de HPB manteve-se durante todo o primeiro ano e por mais outros 5 anos nos estudos de extensão.

Os pacientes do estudo PLESS, de 4 anos, apresentavam sintomas moderados a graves na fase inicial (média de aproximadamente 15 pontos, em escala de 0 a 34 pontos). Entre aqueles que permaneceram na terapia durante os 4 anos do estudo, foi observada melhora de 3,3 pontos no escore dos sintomas com finasterida em comparação com uma melhora de 1,3 ponto observada no grupo placebo ($p < 0,001$). Ficou evidente uma melhora do escore dos sintomas no 1º ano nos pacientes tratados com finasterida e esta melhora continuou até o 4º ano. Em contrapartida, os pacientes que receberam placebo apresentaram melhora no escore de sintomas no primeiro ano, porém apresentaram piora após este período. Os pacientes com sintomas moderados a graves na fase inicial tiveram tendência a apresentar melhora superior de escore dos sintomas.

EFEITO SOBRE A VELOCIDADE MÁXIMA DE FLUXO URINÁRIO

Nos dois estudos fase III, de 1 ano de duração, a velocidade máxima de fluxo urinário aumentou de forma significativa na 2ª semana, em comparação com a fase inicial. Comparado com o placebo, observou-se aumento significativo no 4º e no 7º meses. Este efeito manteve-se durante todo o primeiro ano e por mais 5 anos dos estudos de extensão.

No estudo PLESS, de 4 anos, houve uma nítida separação entre os grupos de tratamento em relação à velocidade máxima de fluxo urinário a favor de finasterida no 4º mês, que se manteve durante todo o estudo. A média da velocidade máxima de fluxo urinário na fase inicial foi de aproximadamente 11 mL/s nos dois grupos de tratamento. Entre os pacientes que permaneceram na terapia durante todo o estudo e apresentaram dados avaliáveis de fluxo urinário, finasterida aumentou a velocidade máxima de fluxo urinário em 1,9 mL/s em comparação com um aumento de 0,2 mL/s observado no grupo placebo.

EFEITO SOBRE O VOLUME DA PRÓSTATA

Nos dois estudos fase III, de 1 ano de duração, a média do volume da próstata na fase inicial variou de 40 a 50 cc. Nos dois estudos, o volume da próstata foi reduzido de forma significativa em comparação com a fase inicial e com o placebo na primeira avaliação (3 meses). Este efeito manteve-se durante todo o primeiro ano e por mais 5 anos dos estudos de extensão.

No estudo PLESS, de 4 anos, o volume da próstata foi avaliado anualmente por ressonância magnética (RMI) em um subgrupo de pacientes ($n = 284$). Nos pacientes tratados com finasterida, o volume da



próstata foi reduzido, tanto em comparação com a fase inicial como com o tratamento com placebo durante todo o período de 4 anos do estudo. Dos pacientes do subgrupo de RMI, que permaneceram em terapia durante todo o estudo, finasterida diminuiu o volume da próstata em 17,9% (de 55,9 cc na fase inicial para 45,8 cc após 4 anos) em comparação com um aumento de 14,1% (de 51,3 cc para 58,5 cc) do grupo placebo ($p < 0,001$).

VOLUME DA PRÓSTATA COMO INDICADOR DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Uma metanálise que combinou dados de 1 ano de sete estudos duplo-cegos e controlados com placebo, com desenhos semelhantes, envolvendo 4.491 pacientes com HPB sintomática, demonstrou que, nos pacientes tratados com finasterida, a magnitude da resposta dos sintomas e o nível de melhora da velocidade máxima de fluxo urinário foram maiores em pacientes com próstata aumentada (aproximadamente ≥ 40 cc) na fase inicial.

OUTROS ESTUDOS CLÍNICOS

Os efeitos urodinâmicos da finasterida no tratamento da obstrução da vazão da bexiga decorrente de HPB foram avaliados por meio de técnicas invasivas, em um estudo duplo-cego e controlado com placebo, de 24 semanas de duração, que envolveu 36 pacientes com sintomas moderados a graves de obstrução urinária e velocidade máxima de fluxo urinário < 15 mL/s. Os pacientes tratados com 5 mg de finasterida demonstraram alívio da obstrução, conforme evidenciado através da melhora significativa da pressão detrusora e do aumento da média de velocidade de fluxo, em comparação com aqueles que receberam placebo.

Um estudo duplo-cego e controlado com placebo, de um ano de duração, avaliou por ressonância magnética o efeito da finasterida sobre o volume das zonas periféricas e periuretrais da próstata em 20 homens com HPB. Os pacientes tratados com finasterida, ao contrário dos que receberam placebo, apresentaram redução significativa ($11,5 \pm 3,2$ cc [SE]) do tamanho total da glândula, em grande parte em razão de uma redução ($6,2 \pm 3$ cc) do tamanho da zona periuretral. Uma vez que a zona periuretral é responsável pela obstrução do fluxo, esta redução pode ser responsável pela resposta clínica benéfica observada nesses pacientes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Finasterida, um composto sintético 4-azasteróide, é um inibidor específico da 5α -redutase tipo II, uma enzima intracelular que metaboliza a testosterona no andrógeno mais potente, a diidrotestosterona (DHT). Na hiperplasia prostática benigna, o aumento da glândula prostática depende da conversão da testosterona em DHT dentro da próstata. Finasterida é altamente eficaz na redução da DHT circulante e intraprostática. A finasterida não tem afinidade pelo receptor androgênico.



No Estudo de Segurança e Eficácia em Longo Prazo de finasterida (*Long-Term Efficacy and Safety Study - PLESS*), avaliou-se o efeito da terapia com finasterida sobre os eventos urológicos relacionados à HPB (intervenção cirúrgica [por exemplo, ressecção transuretral da próstata e prostatectomia] ou retenção urinária aguda com necessidade de cateterização), durante 4 anos, em 3.016 pacientes com sintomas moderados a graves de HPB. Nesse estudo duplo-cego, randômico, controlado com placebo e multicêntrico, o tratamento com finasterida reduziu o risco total de eventos urológicos em 51%, sendo também associado à regressão acentuada e mantida do volume da próstata, ao aumento mantido do fluxo urinário máximo e à melhora dos sintomas.

Farmacologia Clínica

A HPB ocorre na maioria dos homens que atingem 50 anos de idade e sua prevalência aumenta com o aumento da idade. Estudos epidemiológicos sugerem que o aumento da próstata está associado com o aumento de 3 vezes do risco de retenção urinária aguda e cirurgia da próstata. Homens com próstatas aumentadas também apresentam 3 vezes mais probabilidade de apresentar sintomas urinários moderados a graves ou redução do fluxo urinário do que homens com próstatas menores.

O desenvolvimento e aumento da próstata e subsequente HPB é dependente de um potente androgênio, a diidrotestosterona (DHT). A testosterona, secretada pelos testículos e glândulas adrenais, é convertida rapidamente a DHT pela 5 α -redutase tipo II, predominantemente na próstata, no fígado e na pele, onde se liga preferencialmente aos núcleos da células desses tecidos.

A finasterida é um inibidor competitivo da 5 α -redutase tipo II humana, com a qual forma lentamente um complexo enzimático estável. O *turnover* deste complexo é extremamente lento (t_{1/2} ~30 dias). *In vitro* e *in vivo*, demonstrou-se que a finasterida é um inibidor específico da 5 α -redutase tipo II e não apresenta afinidade pelo receptor androgênico.

Uma dose única de 5 mg de finasterida proporcionou rápida redução da concentração sérica de DHT, observando-se efeito máximo após 8 horas. Enquanto os níveis plasmáticos da finasterida variaram em 24 horas, os níveis séricos de DHT permaneceram constantes durante este período, indicando que as concentrações plasmáticas do fármaco não estão diretamente correlacionadas com as concentrações plasmáticas de DHT.

Nos pacientes com HPB, a finasterida, administrada por 4 anos na dose de 5 mg/dia, reduziu as concentrações circulantes de DHT em aproximadamente 70% e foi associada a uma redução mediana do volume da próstata de aproximadamente 20%. Além disso, os níveis de antígeno específico prostático (PSA) foram reduzidos em 50% em relação aos valores obtidos na fase inicial, sugerindo redução do crescimento da célula epitelial da próstata. A supressão dos níveis de DHT e a regressão da próstata hiperplásica, associada à diminuição dos níveis de PSA, foram mantidos nos estudos de até 4 anos. Nestes



estudos, os níveis circulantes de testosterona aumentaram aproximadamente 10% a 20%, permanecendo dentro do intervalo fisiológico.

Ao se administrar finasterida por 7 a 10 dias a pacientes que seriam submetidos à prostatectomia, o medicamento causou redução de DHT intraprostática de aproximadamente 80%. As concentrações intraprostáticas de testosterona aumentaram até 10 vezes em relação aos níveis pré-tratamento.

Em voluntários saudáveis tratados com finasterida por 14 dias, a descontinuação da terapia resultou no retorno dos valores de DHT aos níveis pré-tratamento em aproximadamente 2 semanas. Nos pacientes tratados por três meses, o volume da próstata, que diminuiu aproximadamente 20%, retornou próximo ao valor da fase inicial após aproximadamente três meses da descontinuação da terapia.

A finasterida não apresentou efeito sobre os níveis circulantes de cortisol, estradiol, prolactina, hormônio estimulante da tireóide ou tiroxina em comparação com o placebo. Não se observou efeito clinicamente significativo sobre o perfil lipídico (isto é, colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade, lipoproteínas de alta densidade e triglicérides) ou sobre a densidade mineral óssea. Observou-se aumento de aproximadamente 15% do hormônio luteinizante (LH) e de 9% do hormônio folículo-estimulante (FSH) nos pacientes tratados por 12 meses; no entanto, estes níveis permaneceram dentro do intervalo fisiológico. O estímulo do hormônio de liberação da gonadotrofina (GnRH), nos níveis de LH ou FSH, não foi alterado, indicando que o controle regulatório do eixo hipofisário-testicular não foi afetado. O tratamento com finasterida por 24 semanas, para avaliar os parâmetros de sêmen em voluntários saudáveis do sexo masculino, não revelou efeitos clinicamente significativos sobre a concentração, motilidade, morfologia ou pH do esperma. Observou-se redução mediana de 0,6 mL do volume ejaculado, com redução concomitante de esperma total por ejaculação; estes parâmetros permaneceram dentro do intervalo normal e foram reversíveis com a descontinuação da terapia.

A finasterida parece ter inibido tanto o metabolismo do esteróide C19 como o do C21 e, consequentemente, parece ter apresentado efeito inibitório sobre as atividades hepática e periférica da 5 α -redutase tipo II. Os níveis séricos dos metabólitos da DHT - androstenediol glicuronida e androsterona glicuronida - também apresentaram redução significativa. Este padrão metabólico é semelhante ao observado em indivíduos com deficiência genética de 5 α -redutase tipo II, que apresentam níveis acentuadamente diminuídos de DHT e próstatas pequenas, não desenvolvendo HPB. Estes indivíduos apresentam defeitos urogenitais ao nascerem e anormalidades bioquímicas, porém não apresentam outros distúrbios clinicamente importantes em decorrência da deficiência da 5 α -redutase tipo II.

Farmacocinética

Após dose oral de ¹⁴C-finasterida em homens, 39% da dose foi excretada na urina na forma de metabólitos (praticamente, não foi excretado nenhum fármaco na forma inalterada na urina) e 57% da dose total foram excretados nas fezes. Neste estudo, foram identificados dois metabólitos da finasterida, que possuem



apenas uma pequena fração da atividade inibitória da 5 α -redutase da finasterida. Em relação a uma dose intravenosa de referência, a biodisponibilidade oral da finasterida é de aproximadamente 80%. A biodisponibilidade não é afetada pela presença de alimentos. São atingidas concentrações plasmáticas máximas de finasterida aproximadamente duas horas após a administração e a absorção é completa após seis a oito horas. A finasterida apresenta meia-vida de eliminação plasmática média de seis horas. A taxa de ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 93%. O *clearance* plasmático e o volume de distribuição da finasterida são de aproximadamente 165 mL/min e 76 litros, respectivamente.

Um estudo de doses múltiplas demonstrou lento acúmulo de pequenas quantidades de finasterida ao longo do tempo. Após a administração diária de 5 mg/dia, as concentrações plasmáticas de vale no estado de equilíbrio da finasterida são estimadas entre 8 e 10 ng/mL e permaneceram estáveis ao longo do tempo.

A velocidade de eliminação da finasterida é ligeiramente diminuída em idosos. Com o avançar da idade, a meia-vida média é prolongada, passando de aproximadamente 6 horas, em homens entre 18 e 60 anos, para 8 horas, em homens com mais de 70 anos de idade. Este achado não representa significância clínica e, conseqüentemente, não é recomendada redução da dose.

Em pacientes com insuficiência renal crônica, cujos *clearance* de creatinina variaram de 9 a 55 mL/min, a disposição de uma dose única de ¹⁴C-finasterida não foi diferente da de voluntários saudáveis. A taxa de ligação a proteínas também não foi diferente em pacientes com insuficiência renal. Uma parte dos metabólitos, que normalmente é excretada por via renal, foi excretada nas fezes. Portanto, parece que a excreção fecal aumenta proporcionalmente conforme reduz a excreção urinária dos metabólitos. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal não dialisados.

A finasterida foi recuperada no fluido cérebro-espinhal dos pacientes tratados por um período de 7 a 10 dias com a finasterida, porém o fármaco não parece se concentrar preferencialmente no fluido cérebro-espinhal. A finasterida também foi recuperada no fluido seminal dos indivíduos tratados com 5 mg/dia de finasterida. A quantidade de finasterida no fluido seminal foi 50 a 100 vezes menor que a dose de finasterida (5 μ g) que não apresentou efeito sobre os níveis circulantes de DHT em adultos (veja também **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES/Desenvolvimento**).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pronasteron não é indicado para mulheres e crianças.

Pronasteron é contraindicado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade a qualquer componente do produto;

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres e crianças.



Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Gravidez: Exposição à Finasterida - Risco para os Fetos do Sexo Masculino).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com grandes volumes urinários residuais e/ou fluxo urinário drasticamente reduzido deverão ser cuidadosamente monitorados quanto à uropatia obstrutiva.

Efeitos no PSA e Detecção de Câncer de Próstata

Ainda não foi demonstrado nenhum benefício clínico em pacientes com câncer de próstata tratados com finasterida. Em estudos clínicos controlados, os pacientes com HPB e níveis elevados de PSA foram monitorados com dosagens em série de PSA e biópsias da próstata. Nesses estudos de HPB, finasterida aparentemente não alterou a taxa de detecção de câncer de próstata. Além disso, a incidência total de câncer de próstata não foi significativamente diferente em pacientes tratados com finasterida ou placebo.

Antes de iniciar o tratamento com finasterida e periodicamente durante o tratamento, recomenda-se realizar exame da próstata por meio do toque retal, bem como outras avaliações para detecção de câncer. A concentração de PSA no soro também é utilizada para a detecção do câncer de próstata. Em geral, um valor inicial de PSA >10 ng/mL (*Hybritech*) indica a necessidade de outros exames complementares e eventual biópsia; quando os níveis de PSA situam-se entre 4 e 10 ng/mL, aconselha-se avaliações adicionais. Há considerável superposição nos níveis de PSA em homens com e sem câncer de próstata; portanto, em homens com HPB, valores de PSA na faixa normal de referência não descartam câncer de próstata, independentemente do tratamento com finasterida. Um valor basal de PSA <4 ng/mL não exclui a possibilidade de câncer de próstata.

Finasterida reduz as concentrações séricas de PSA em cerca de 50% em pacientes com HPB, mesmo na presença de câncer de próstata. Esta redução, previsível em toda a faixa de valores de PSA (embora possam ocorrer variações individuais), deve ser considerada ao se avaliar os resultados do exame de PSA e não exclui a presença concomitante de câncer de próstata. A análise dos resultados do exame de PSA de mais de 3.000 pacientes envolvidos no estudo PLESS (duplo-cego, controlado com placebo, com duração de 4 anos) confirmou que, em pacientes típicos tratados com finasterida durante pelo menos seis meses, os valores de PSA deveriam ser duplicados para comparação com a variação normal em pacientes não tratados. Este ajuste preserva a sensibilidade e a especificidade do teste de PSA e mantém sua capacidade de detectar câncer de próstata.

Qualquer aumento sustentado dos níveis de PSA em pacientes tratados com a finasterida deve ser cuidadosamente avaliado e deve-se, inclusive, considerar a possibilidade de não adesão ao tratamento com finasterida.



A porcentagem de PSA livre (razão PSA livre/total) não é diminuída significativamente por finasterida, que permanece constante mesmo sob a influência do medicamento. Quando a porcentagem de PSA livre é utilizada como auxiliar na detecção do câncer de próstata, não é necessário ajuste para seu valor.

Gravidez e lactação - Categoria de risco: X

Finasterida é contraindicada para mulheres grávidas ou em idade fértil (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). Por causa da sua capacidade de inibir a conversão da testosterona a diidrotestosterona, os inibidores da 5 α -redutase, entre eles a finasterida, podem causar anormalidades da genitália externa de fetos do sexo masculino quando administrados a mulheres grávidas.

Exposição à Finasterida - Risco para os Fetos do Sexo Masculino

Mulheres não devem manusear comprimidos esfarelados ou quebrados de finasterida quando estiverem grávidas ou se houver possibilidade de gravidez, porque a finasterida pode ser absorvida e causar danos para o feto do sexo masculino (veja **Gravidez e lactação**).

Finasterida não é indicado para mulheres.

Não se sabe se a finasterida é excretada no leite materno.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico para esses pacientes, embora estudos de farmacocinética tenham demonstrado certa diminuição da eliminação da finasterida em pacientes com mais de 70 anos de idade.

Crianças

Pronasteron não é indicado para crianças. A eficácia e a segurança em crianças não foram estabelecidas.

Carcinogênese e Mutagênese

Não houve evidência de efeito carcinogênico em um estudo em ratos, de 24 meses de duração, que receberam doses de até 320 mg/kg/dia de finasterida (3.200 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos).

Em um estudo de carcinogenicidade em camundongos, de 19 meses de duração, observou-se aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$) na incidência de adenoma testicular de células de Leydig com uma dose de 250 mg/kg/dia (2.500 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos); não foram observados adenomas em camundongos que receberam 2,5 ou 25 mg/kg/dia (25 e 250 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos, respectivamente).

A administração de uma dose de 25 mg/kg/dia a camundongos e de doses >40 mg/kg/dia a ratos (250 e >400 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos, respectivamente) causou aumento da incidência de hiperplasia das células de Leydig. Demonstrou-se correlação positiva entre as alterações



proliferativas das células de Leydig e o aumento dos níveis de hormônio luteinizante (LH) (2-3 vezes acima do controle), observados com as duas espécies de roedores tratadas com altas doses de finasterida, sugerindo que as alterações das células de Leydig são consequências de níveis séricos elevados de LH e não de um efeito direto da finasterida.

Não foram observadas alterações das células de Leydig relacionadas ao fármaco, tanto em ratos ou cães tratados com finasterida durante 1 ano com doses de 20 mg/kg/dia e 45 mg/kg/dia (200 e 450 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos, respectivamente), como em camundongos tratados durante 19 meses com uma dose de 2,5 mg/kg/dia (25 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos).

Não se observou evidências de mutagênese em ensaios *in vitro* de mutagênese bacteriana, de mutagênese em células de mamíferos ou de eluição alcalina. Em ensaio *in vitro* de aberração cromossômica, quando células de ovário de hamster chinesa foram tratadas com altas concentrações de finasterida (450-500 µmol), ocorreu discreto aumento de aberrações cromossômicas. Essas concentrações correspondem a 4.000-5.000 vezes a concentração plasmática máxima obtida com a dose total de 5 mg em humanos. Além disso, as concentrações (450-550 µmol) utilizadas nos estudos *in vitro* não podem ser atingidas em um sistema biológico. Em um ensaio *in vivo* de aberração cromossômica em camundongos, não se observou aumentos de aberrações cromossômicas relacionados ao tratamento com a finasterida na dose máxima tolerada (250 mg/kg/dia; 2.500 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos).

Reprodução

Em coelhos sexualmente maduros, tratados com 80 mg/kg/dia de finasterida (800 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos) durante até 12 semanas, não se observaram efeitos sobre fertilidade, contagem de espermatozóides ou volume ejaculado.

Em ratos sexualmente maduros, tratados com a mesma dose de finasterida, não se observaram efeitos significativos sobre a fertilidade após 6 ou 12 semanas de tratamento; contudo, quando o tratamento foi prolongado até 24 ou 30 semanas, houve aparente redução da fertilidade e da fecundidade, assim como decréscimo significativo dos pesos das vesículas seminais e da próstata. Todos os efeitos foram reversíveis 6 semanas após a interrupção do tratamento.

A redução da fertilidade de ratos tratados com a finasterida é decorrente do efeito desse fármaco sobre os órgãos sexuais acessórios (próstata e vesículas seminais), que resulta na não formação do tampão seminal. O tampão seminal é essencial para a fertilidade normal em ratos, porém, irrelevante para o homem, que não forma tampão copulatório. Não se observou efeito relacionado ao fármaco sobre os testículos ou sobre o desempenho sexual de ratos e coelhos.

Desenvolvimento



Observou-se desenvolvimento de hipospádia dose-dependente nos fetos machos de ratas prenhes que receberam 100 µg/kg/dia a 100 mg/kg/dia de finasterida (1 a 1.000 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos) a uma incidência de 3,6% a 100%. Além disso, as ratas prenhes geraram fetos machos com próstatas e vesículas seminais com pesos reduzidos, separação retardada do prepúcio e aumento transitório do mamilo, quando receberam doses de finasterida ≥ 30 µg/kg/dia ($\geq 30\%$ a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos), e distância anogenital reduzida, quando a finasterida foi administrada em doses > 3 µg/kg/dia ($> 3\%$ da dose de 5 mg/dia recomendada para humanos). O período crítico para a indução desses efeitos situa-se entre o 16º e o 17º dia de gestação em ratos.

As alterações descritas acima constituem efeitos farmacológicos esperados dos inibidores da 5 α -redutase tipo II. Muitas delas, como a hipospádia, observadas em ratos expostos à finasterida *in utero*, são semelhantes às aquelas relatadas em recém-nascidos do sexo masculino com deficiência genética da 5 α -redutase tipo II. Não se observou efeitos sobre a prole do sexo feminino exposta a qualquer dose de finasterida *in utero*.

A administração de finasterida (3 mg/kg/dia; 30 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos) a ratas prenhes, durante o final da gestação e no período de lactação, resulta em leve redução da fertilidade na primeira geração de feto macho. Não se observou anormalidades do desenvolvimento na primeira geração de machos e fêmeas resultantes do cruzamento de ratos machos tratados com a finasterida (80 mg/kg/dia; 800 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos) com ratas não tratadas.

Não se observaram evidências de malformação em fetos de coelhos expostos *in utero* a doses de até 100 mg/kg/dia de finasterida (1.000 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos) entre o 6º e o 18º dia de gestação.

Os efeitos *in utero* da exposição à finasterida, durante o período embrionário e de desenvolvimento fetal, foram avaliados em macacos rhesus (entre o 20º e o 100º dia de gestação), espécie cujo desenvolvimento pode prever o desenvolvimento em humanos com mais acuidade do que o observado em ratos ou coelhos. A administração intravenosa de finasterida a macacas prenhes em doses altas quanto 800 ng/dia (pelo menos 60 a 120 vezes a mais alta exposição estimada de mulheres grávidas ao sêmen de homens tratados com 5 mg/dia de finasterida) não provocou anormalidades nos fetos machos.

Confirmando a relevância do modelo rhesus para o desenvolvimento fetal humano, a administração oral de uma dose muito alta de finasterida (2 mg/kg/dia; 20 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos ou aproximadamente 1-2 milhões de vezes a mais alta exposição estimada ao sêmen de homens tratados com 5 mg/dia de finasterida) a macacas grávidas resultou em anormalidades da genitália externa de fetos machos. Em qualquer dose, nenhuma outra anormalidade foi observada em fetos machos e nenhuma anormalidade relacionada à finasterida foi observada em fetos fêmeas.

Dirigir ou Operar Máquinas



Finasterida não afeta a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Finasterida não parece afetar significativamente o sistema enzimático metabolizador de medicamentos ligado ao citocromo P-450. Em seres humanos, foram testados os seguintes compostos: propranolol, digoxina, gliburida, varfarina, teofilina e antipirina, não sendo verificadas interações clinicamente significativas com nenhum deles.

Outras Terapias Concomitantes

Embora não tenham sido realizados estudos específicos de interação, finasterida foi utilizado em estudos clínicos concomitantemente com inibidores da ECA, paracetamol, ácido acetilsalicílico, alfabloqueadores, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, diuréticos, antagonistas H₂, inibidores da HMG-CoA redutase, antiinflamatórios não esteróides (AINEs), quinolonas e benzodiazepínicos; não foi observada evidência de interações adversas clinicamente significativas com nenhum desses agentes.

Exames Laboratoriais

Efeitos sobre os Níveis de PSA

As concentrações séricas de PSA estão correlacionadas com a idade do paciente e o volume da próstata e este está correlacionado com a idade do paciente. Ao se avaliar o teste de PSA, **deve-se ter em mente que os níveis de PSA diminuem em pacientes tratados com finasterida.** Na maioria dos pacientes, observa-se rápida redução nos níveis de PSA nos primeiros meses de terapia, que, a partir daí, estabilizam-se em um novo valor basal; os valores pós-tratamento aproximam-se da metade dos valores anteriores ao tratamento. Desse modo, em pacientes típicos tratados com finasterida durante pelo menos seis meses, os valores do PSA devem ser duplicados para comparação com a variação normal em pacientes não tratados. Para interpretação clínica, veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Efeitos no PSA e Detecção de Câncer de Próstata.**

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Mulheres grávidas ou que possam estar grávidas não devem manusear comprimidos esfarelados ou quebrados de finasterida porque pode ser absorvida e causar danos para o feto do sexo masculino (veja **CONTRAINDICAÇÕES, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Gravidez e lactação; Exposição à Finasterida - Risco para os Fetos do Sexo Masculino**).



Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem externa.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aparência

Pronasteron é um comprimido circular abaulado, sem vinco, branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A posologia recomendada é de 1 comprimido de 5 mg diariamente, com ou sem alimentos.

Posologia na Insuficiência Renal

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

Posologia em Idosos

Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos, embora estudos de farmacocinética tenham demonstrado certa diminuição na eliminação da finasterida em pacientes com mais de 70 anos de idade.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Finasterida é bem tolerado.

No estudo PLESS, a segurança e a eficácia de finasterida foram avaliadas em 1.524 pacientes tratados com 5 mg/dia e em 1.516 pacientes que receberam placebo durante 4 anos. O tratamento foi descontinuado por 4,9% dos pacientes (n= 74) em razão de efeitos adversos associados a finasterida em comparação com 3,3% (n= 50) que receberam placebo. Um total de 3,7% dos pacientes (n= 57) tratados com finasterida e 2,1% (n= 32) dos que receberam placebo descontinuou a terapia por causa de efeitos adversos relacionados à função sexual, que foram os efeitos adversos mais frequentemente relatados.

As únicas reações adversas clínicas consideradas pelo investigador como possível, provável ou definitivamente relacionadas ao medicamento, cuja incidência com finasterida foi $\geq 1\%$ maior do que com o placebo durante os 4 anos do estudo, foram as relacionadas à função sexual, queixas relacionadas



relativas às mamas e erupções cutâneas. No primeiro ano do estudo, as seguintes reações adversas comuns ($> 1/100$ e $\leq 1/10$) foram relatadas: impotência (finasterida 8,1% vs. placebo 3,7%); e diminuição da libido (finasterida 6,4% vs. placebo 3,4%). Adicionalmente, a seguinte experiência adversa incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$) foi relatada: distúrbios da ejaculação (finasterida 0,8% vs. placebo 0,1%). No 2º e no 4º ano do estudo, a incidência desses três efeitos não diferiu significativamente entre os grupos de tratamento. As incidências cumulativas no 2º e no 4º ano foram: impotência (5,1% com finasterida A; 5,1% com placebo); diminuição da libido (2,6%; 2,6%) e distúrbios da ejaculação (0,2%; 0,1%). No primeiro ano do estudo, diminuição do volume ejaculado ($> 1/100$ e $\leq 1/10$) relatado em 3,7% e 0,8% dos pacientes tratados com finasterida e placebo, respectivamente; no 2º e no 4º ano, a incidência cumulativa foi de 1,5% com finasterida e de 0,5% com placebo. No primeiro ano do estudo as seguintes reações adversas incomuns ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$) também foram relatadas: ginecomastia (finasterida 0,5% vs. placebo 0,1%), aumento da sensibilidade das mamas (finasterida 0,4% vs. placebo 0,1%) e erupção cutânea (finasterida 0,5% vs. placebo 0,2%). No 2º e no 4º ano, as incidências cumulativas foram: ginecomastia (1,8%; 1,1%), aumento da sensibilidade da mama (0,7%; 0,3%) e erupção cutânea (0,5%; 0,1%).

O perfil de experiências adversas nos estudos fase III controlados com placebo, com 1 ano de duração e nas extensões de 5 anos, incluindo 853 pacientes tratados durante 5 a 6 anos, foi semelhante ao relatado no 2º e no 4º ano do estudo PLESS. Não há evidência de aumento de experiências adversas com o aumento da duração do tratamento com finasterida. A incidência de novas experiências adversas sexuais relacionadas ao medicamento diminuiu com a continuidade do tratamento.

Outros dados de longa duração

Em um estudo de 7 anos, controlado com placebo, que envolveu 18.882 homens saudáveis, dos quais 9.060 tinham dados disponíveis de biópsia de próstata para análise, foi detectado câncer de próstata em 803 homens tratados com finasterida (18,4%) e 1.147 homens que recebiam placebo (24,4%). No grupo de finasterida, 280 homens (6,4%) tiveram câncer de próstata detectado por biópsia de agulha com escore de Gleason 7-10 vs. 237 homens (5,1%) no grupo placebo. Análises adicionais sugerem que o aumento na prevalência elevada de câncer de próstata observado no grupo de finasterida pode ser explicado por viés de detecção devido ao efeito de finasterida no volume da próstata. Do total de casos de câncer de próstata diagnosticado neste estudo, aproximadamente 98% foram classificados como intracapsular (estágio clínico T1 ou T2) no diagnóstico. O significado clínico de dados Gleason 7-10 é desconhecido.

Câncer de mama

Durante os 4 a 6 anos do estudo MTPOS, comparativo e controlado com placebo, que envolveu 3.047 homens, foram detectados 4 casos de câncer de mama em homens tratados com finasterida, mas nenhum caso em homens não tratados com finasterida. Durante os 4 anos do estudo PLESS, controlado com



placebo, foram detectados 2 casos de câncer de mama em homens tratados com placebo, mas nenhum caso nos homens tratados com finasterida. Durante o estudo de 7 anos, controlado com placebo, Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), que envolveu 18.882, foi detectado um caso de câncer de mama em homens tratados com finasterida e um caso de câncer de mama em homens tratados com placebo. Houve relatos pós-comercialização de câncer de mama com o uso de finasterida. A relação entre o uso prolongado de finasterida e neoplasia de mama masculino é atualmente desconhecida.

Experiência Pós-comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram reportadas em uso pós-comercialização com finasterida em baixas doses. Como estas reações são relatadas voluntariamente, nem sempre é possível estimar a frequência ou estabelecer um relacionamento causal à exposição da droga.

Após a comercialização, foram relatados os seguintes efeitos adversos:

- reações de hipersensibilidade tais como prurido, urticária e angiodema (incluindo edema dos lábios, língua, garganta e face);
- depressão;
- diminuição da libido que continua após a descontinuação do tratamento;
- disfunção sexual (disfunção erétil e distúrbio da ejaculação) que continua após descontinuação do tratamento, dor testicular, infertilidade masculina e/ou baixa qualidade do sêmen. A normalização ou melhoria da qualidade do sêmen tem sido relatada após a descontinuação da finasterida.

Achados dos Testes Laboratoriais

Ao se avaliar o exame de PSA, deve-se considerar que os níveis de PSA diminuem em pacientes tratados com finasterida (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Não foram observadas outras diferenças nos parâmetros laboratoriais entre os pacientes tratados com placebo ou finasterida.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Alguns pacientes receberam doses únicas de finasterida de até 400 mg e doses múltiplas de até 80 mg/dia durante três meses, sem que fossem observados efeitos adversos.

Não há recomendação de qualquer terapia específica para a superdose com finasterida.



SANVAL Comércio e Indústria Ltda.
Indústria Farmacêutica

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. M.S. nº. 1.0714. 0165

Farmacêutico Responsável

Dr^a. Cláudia dos Reis Tassinari Amaral - CRF-SP nº 15.346

Sanval Comércio e Indústria Ltda.

Rua Nicolau Alayon, 441 - Interlagos.

São Paulo - SP - CEP: 04802-000

C.N.P.J. 61.068.755/0001-12

Indústria Brasileira.

SAC: 0800 176 777

E-mail: sac@sanval.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.





SANVAL Comércio e Indústria Ltda.
Indústria Farmacêutica

ANEXO B

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações Relacionadas
Não Disponível	Não Disponível	10457 - SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	Não Disponível	Não Disponível	10457 - SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	Não Disponível	Adequação de todos itens a RDC 47/09	VPS	Comprimido 5 mg Embalagens com 15, 20, 30, 40, 500 e 600 comprimidos.

***Bula Versão Profissional da Saúde**