



FLAXIN®
finasterida

Merck S/A

comprimidos revestidos
5 mg

Flaxin®

finasterida



MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 5 mg em embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

finasterida 5 mg

Excipientes: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose, laurilsulfato de sódio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo, polisorbato 80 povidona e silicona.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Flaxin® 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.

Flaxin® 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 Flaxin®.

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 a finasterida 5 mg reverte a progressão da HPB em homens com próstata aumentada.

A 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.

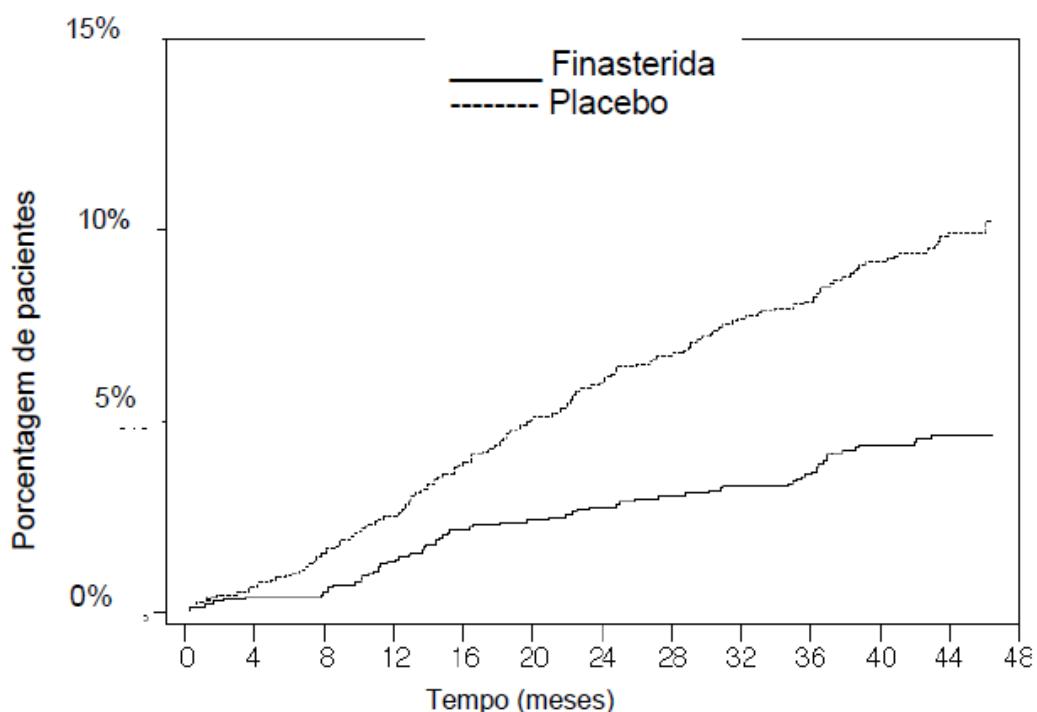
A finasterida foi avaliada adicionalmente no estudo PLESS, um estudo de 4 anos, multicêntrico, duplo-cego, randômico e controlado com placebo, que avaliou o efeito da terapia com 5 mg/dia de finasterida sobre os sintomas de HPB e sobre os eventos

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 5 mg, representando uma redução de 51% do risco de cirurgia ou de retenção urinária aguda em 4 anos. A finasterida 5 mg 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 à cirurgia para HPB, incluindo RTUP*



*RTUP – Ressecção Transuretral da Próstata

Figura 2: Porcentagem de pacientes com desenvolvimento de retenção urinária aguda (espontânea e precipitada)

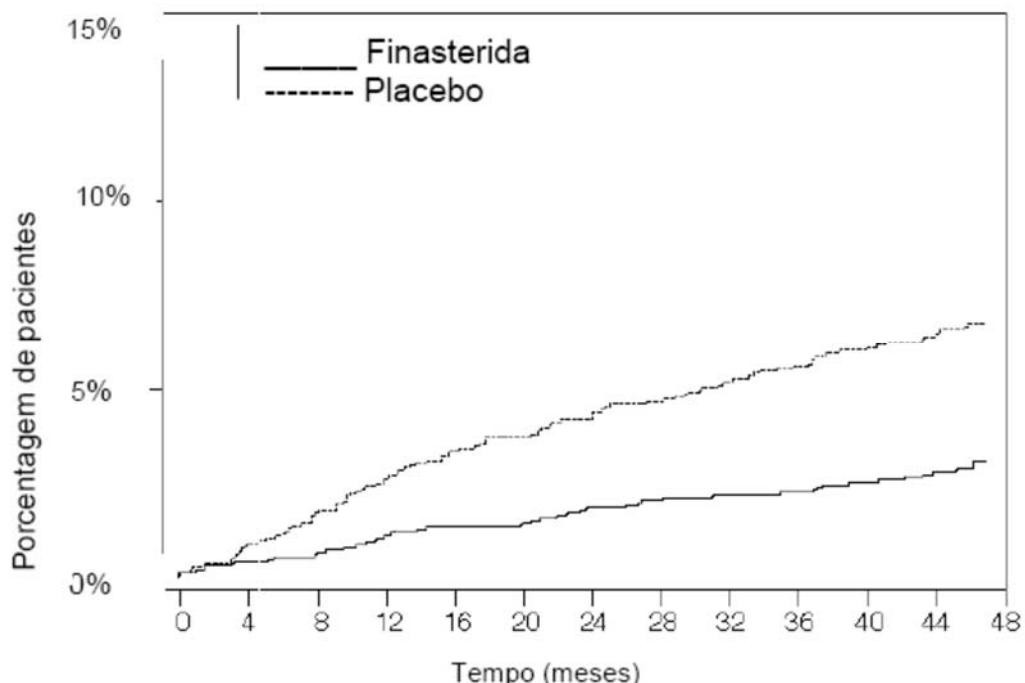


Tabela 1: Taxas de eventos urológicos e redução do risco pela finasterida 5 mg durante 4 anos

Eventos urológicos	Porcentagem de pacientes		
	Placebo (n= 1.503)	Finasterida 5 mg (n= 1.513)	Redução do risco
Cirurgia ou retenção urinária aguda	13,2%	6,6%	51%*
Cirurgia† RTUP	10,1% 8,3%	4,6% 4,2%	55%* 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 a finasterida 5 mg 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 a finasterida 5 mg 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 5 mg 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, a finasterida 5 mg 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 a finasterida 5 mg, 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, a finasterida 5 mg 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 5 mg, 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 a 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 5 mg, um composto sintético 4-azasteroide, é um inibidor específico da 5α -redutase tipo II, uma enzima intracelular que metaboliza a testosterona no andrógeno mais potente, a di-hidrotestosterona (DHT). Na hiperplasia prostática benigna, o aumento da glândula prostática depende da conversão da testosterona em DHT dentro da próstata. Flaxin® 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 da finasterida 5 mg (*Long-Term Efficacy and Safety Study – PLESS*), avaliou-se o efeito da terapia com a finasterida 5 mg 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 a finasterida 5 mg 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 di-hidrotestosterona (DHT). A testosterona, secretada pelos testículos e glândulas adrenais, é convertida rapidamente a DHT pela 5α -redutase tipo II, predominantemente na próstata, no fígado e na pele, onde se liga preferencialmente aos núcleos das células desses tecidos.

A finasterida é um inibidor competitivo da 5α -redutase tipo II humana, com a qual forma lentamente um complexo enzimático estável. O *turnover* deste complexo é extremamente lento ($t_{1/2} \sim 30$ dias). *In vitro* e *in vivo*, demonstrou-se que a finasterida é um inibidor específico da 5α -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 a finasterida 5 mg 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 a finasterida 5 mg 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 tireoide 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 a finasterida 5 mg 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 5α-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 5α-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 5α-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, consequentemente, 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-espinal 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-espinal. A finasterida também foi recuperada no fluido seminal dos indivíduos tratados com 5 mg/dia de finasterida 5 mg. 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

Flaxin® não é indicado para mulheres e crianças.

Flaxin® 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 5 mg. 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, a finasterida 5 mg 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 a finasterida 5 mg ou placebo.

Antes de iniciar o tratamento com Flaxin® 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 Flaxin®. Um valor basal de PSA < 4 ng/mL não exclui a possibilidade de câncer de próstata.

A finasterida 5 mg 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 a finasterida 5 mg 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 Flaxin®.

A porcentagem de PSA livre (razão PSA livre/total) não é diminuída significativamente pela finasterida 5 mg, 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

Flaxin® é contraindicado para mulheres grávidas ou em idade fértil (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

Por causa da sua capacidade de inibir a conversão da testosterona a di-hidrotestosterona, 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 Flaxin® 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**). Os

comprimidos de Flaxin® são revestidos, o que impede o contato com o ingrediente ativo durante o manuseio normal, desde que os comprimidos não estejam quebrados ou esfarelados.

Flaxin® 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

Flaxin® 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 ($p \leq 0,05$) 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 consequência 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 μ mol), 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 μ mol) 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 espermatozoides 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 prenhas 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 prenhas 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 \geq 30 µg/kg/dia (\geq 30% da dose de 5 mg/dia recomendada para humanos), e distância anogenital reduzida, quando a finasterida foi administrada em doses \geq 3 µg/kg/dia (\geq 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 àquelas 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 prenhas, 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 predizer o desenvolvimento em humanos com mais acuidade do que o observado em ratos ou coelhos. A administração intravenosa de finasterida a macacas prenhas em doses tão 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: Flaxin® não afeta a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A finasterida 5 mg 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, a finasterida 5 mg foi utilizada 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 reductase, anti-inflamatórios não esteroides (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 Flaxin®**. 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 Flaxin® 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, para minimizar a possibilidade de alteração da cor dos comprimidos com o tempo.

Mulheres grávidas ou que possam estar grávidas não devem manusear comprimidos esfarelados ou quebrados de Flaxin® porque esta 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.

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

Aparência: Comprimido revestido amarelo, redondo, biconvexo, sulcado em um dos lados.

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

A finasterida 5 mg é bem tolerada.

No estudo PLESS, a segurança e a eficácia da finasterida 5 mg 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 à finasterida 5 mg em comparação com 3,3% (n = 50) que receberam placebo. Um total de 3,7% dos pacientes (n = 57) tratados com finasterida 5 mg 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 5 mg 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 5 mg 8,1% vs. placebo 3,7%); e diminuição da libido (finasterida 5 mg 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 5 mg 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 5 mg; 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 foi comumente ($> 1/100$ e $\leq 1/10$) relatado em 3,7% e 0,8% dos pacientes tratados com finasterida 5 mg e placebo, respectivamente; no 2º e no 4º ano, a

incidência cumulativa foi de 1,5% com finasterida 5 mg 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 5 mg 0,5% vs. placebo 0,1%), aumento da sensibilidade das mamas (finasterida 5 mg 0,4% vs. placebo 0,1%) e erupção cutânea (finasterida 5 mg 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 5 mg. 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 5 mg (18,4%) e 1.147 homens que recebiam placebo (24,4%). No grupo de finasterida 5 mg, 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 5 mg pode ser explicado por viés de detecção devido ao efeito da finasterida 5 mg 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 masculina é atualmente desconhecida.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram reportadas em uso pós-comercialização com finasterida 5 mg e/ou 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 angioedema (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 5 mg (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Não foram observadas outras diferenças nos parâmetros laboratoriais entre os pacientes tratados com placebo ou finasterida 5 mg.

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 Flaxin®.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0089.0215

Farmacêutica Responsável: Fernanda P. Rabello - CRF-RJ nº 16979

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099 - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nº de lote e datas de fabricação e validade: vide cartucho.



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 16/10/2013.

FLAXIN® - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/03/2015		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/03/2015		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP & VPS: Dizeres legais (Farmaceutico Responsável)	VP/VPS	Comprimidos revestidos 5 mg
02/03/2015	0185320/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	02/03/2015	0185320/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	Não se aplica	VP & VPS: Inclusão da frase MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA	VP/VPS	Comprimidos revestidos 5 mg
14/01/2014	0027824/14-6	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	14/01/2014	0027824/14-6	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial) Atualização de texto conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico da Anvisa em 16/10/2013.	VP/VPS	Comprimidos revestidos 5 mg