

**Proscar<sup>®</sup>**  
**(finasterida), MSD**

## **Identificação do Medicamento**

### **O que é PROSCAR<sup>®</sup> (finasterida), MSD?**

#### **Formas Farmacêuticas e Apresentações**

PROSCAR<sup>®</sup> (finasterida), MSD é apresentado em caixas com 15 ou 30 comprimidos revestidos de 5 mg.

#### **Uso Oral**

#### **Uso Adulto**

##### **Ingrediente ativo**

Cada comprimido revestido contém 5 mg de finasterida como composto ativo.

##### **Ingredientes inativos**

Lactose, amido, óxido férrico amarelo, docusato sódico, celulose e estearato de magnésio, metilhidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose, dióxido de titânio, talco, FD&C Azul 2 aluminum lake, água.

|                                |
|--------------------------------|
| <b>Informações ao Paciente</b> |
|--------------------------------|

### **Como este medicamento funciona?**

PROSCAR<sup>®</sup> é um inibidor da 5-alfa-redutase. PROSCAR<sup>®</sup> causa regressão da hipertrofia (aumento do tamanho) da próstata.

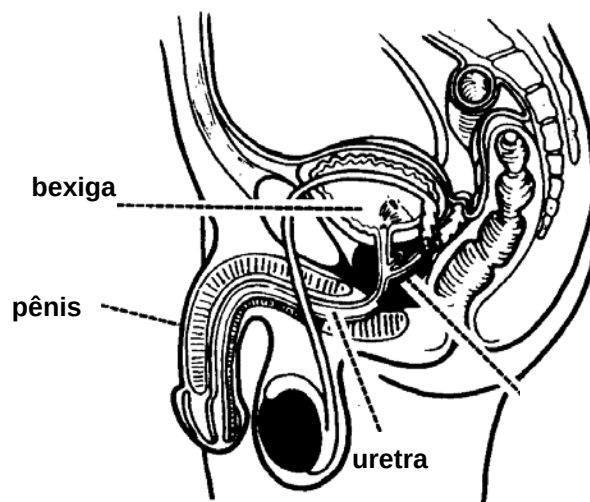
PROSCAR<sup>®</sup> diminui o volume aumentado da próstata e alivia os sintomas urinários. PROSCAR<sup>®</sup> ajuda a reduzir o risco de desenvolvimento de uma incapacidade de urinar repentina (retenção urinária aguda) e de necessidade de cirurgia.

### **Por que este medicamento foi indicado?**

Seu médico prescreveu PROSCAR<sup>®</sup> porque você apresenta uma condição conhecida como hiperplasia prostática benigna (HPB); ou seja, sua próstata, localizada próximo da bexiga, aumentou de tamanho, causando dificuldades para a passagem da urina.

### O que é a próstata?

A próstata é uma glândula que existe somente no homem. Ela é do tamanho de uma noz e está localizada abaixo da bexiga. A próstata envolve a uretra – um tubo que transporta a urina da bexiga até o orifício de saída do pênis (veja o diagrama) – e sua principal função é produzir fluido para o sêmen (líquido que transporta o espermatozoide).



### O que é HPB?

A HPB é um aumento benigno da próstata, comum em homens com mais de 50 anos de idade. Como a próstata está próxima da bexiga e envolve parte da uretra, este aumento pode prejudicar a capacidade de urinar. Uma pessoa com HPB pode apresentar alguns sintomas, como necessidade de urinar com frequência (principalmente à noite), sensação de urgência em urinar, dificuldade em começar a urinar, fluxo urinário fraco ou interrompido, ou sensação de não conseguir esvaziar completamente a bexiga.

Em alguns homens, a HPB pode causar problemas graves, incluindo infecções urinárias, incapacidade de urinar repentina, bem como necessidade de cirurgia; por essa razão, o homem com HPB deve consultar seu médico.

### Quando não devo usar este medicamento?

#### Contra-indicações

Você não deve tomar PROSCAR® se:

- Apresentou casos de hipersensibilidade a qualquer componente do produto. (Veja **O que é PROSCAR® (finasterida, MSD?)**);
- A condição para a qual PROSCAR® é indicado ocorre somente em homens. **Mulheres e crianças não devem tomar PROSCAR®.**

#### Advertências

#### Uso na Gravidez e amamentação

PROSCAR® é indicado somente para homens.

#### Uso Pediátrico

PROSCAR® não é indicado para o uso em crianças.

## **O que devo dizer para o meu médico antes de tomar PROSCAR®?**

### **Precauções**

Informe seu médico sobre quaisquer problemas médicos e alergias que esteja apresentando ou tenha apresentado.

### **O que devo saber antes de tomar PROSCAR®?**

A HPB desenvolve-se ao longo de um extenso período de tempo. Alguns pacientes apresentam melhora dos sintomas logo no início do tratamento, porém outros podem precisar tomar PROSCAR® por pelo menos seis meses até que essa melhora seja observada. Percebendo ou não qualquer melhora ou alteração dos sintomas, a terapia com PROSCAR® pode reduzir o risco de incapacidade de urinar repentina, bem como de necessidade de cirurgia. O paciente deve consultar seu médico regularmente para realização de exames periódicos e avaliação de seu progresso.

Embora a HPB não seja um câncer e não cause câncer, as duas condições podem existir ao mesmo tempo. Apenas o médico pode avaliar seus sintomas e suas possíveis causas.

### **Que outras precauções devo tomar?**

PROSCAR® é indicado apenas para o tratamento de homens com HPB. Mulheres grávidas ou em idade fértil não devem tomar PROSCAR® nem devem manusear comprimidos quebrados ou esfarelados deste medicamento. Essa precaução é necessária porque, quando uma mulher grávida de um feto do sexo masculino absorve o ingrediente ativo de PROSCAR® por via oral ou pela pele, o feto pode nascer com anomalias nos órgãos sexuais; portanto, consulte um médico caso uma mulher grávida entre em contato com o ingrediente ativo de PROSCAR®. É importante ressaltar, porém, que o contato com o ingrediente ativo de PROSCAR® só é possível quando se manipula comprimidos quebrados ou esfarelados do medicamento; por serem revestidos, os comprimidos revestidos de PROSCAR® impedem o contato direto com o ingrediente ativo quando estão em sua forma original.

**Este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

## **Posso dirigir ou operar máquinas enquanto estiver tomando PROSCAR®?**

PROSCAR® não afeta a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

## **Posso tomar PROSCAR® com outros medicamentos?**

### **Interações medicamentosas**

Em geral, PROSCAR® não interage com outros medicamentos. No entanto, você deve sempre informar seu médico sobre todos os medicamentos que esteja tomando ou planeje tomar, incluindo os obtidos sem prescrição médica (venda livre).

PROSCAR® pode alterar um exame de sangue chamado antígeno específico prostático (ou simplesmente PSA); por isso, se você realizou um exame de PSA, avise seu médico que está tomando PROSCAR®.

**Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Este medicamento é contra-indicado para crianças (veja Uso Pediátrico).**

**Informe o médico ou cirurgião-dentista sobre o aparecimento de reações indesejáveis.**

## **Como devo usar este medicamento?**

### **Aspecto físico**

PROSCAR<sup>®</sup> é um comprimido revestido azul, em forma de maçã, com a inscrição “MSD 72”.

### **Características organolépticas**

Veja aspecto físico.

### **Dosagem**

Tome um comprimido revestido de PROSCAR<sup>®</sup> diariamente. Siga as orientações de seu médico.

Lembre-se que leva muitos anos até que sua próstata aumente o suficiente para causar sintomas de HPB; da mesma forma, PROSCAR<sup>®</sup> pode tratar seus sintomas e controlar a doença apenas se você continuar o tratamento por um longo período.

### **Como usar**

Pode ser tomado com ou sem alimentos.

### **O que fazer se eu esquecer de tomar uma dose?**

Tente tomar PROSCAR<sup>®</sup> conforme a prescrição médica. No entanto, se você deixou de tomar uma dose, deverá tomar a dose seguinte como de costume; isto é, na hora regular e sem duplicar a dose.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

### **Quais efeitos adversos PROSCAR<sup>®</sup> pode causar?**

#### **Reações**

Como qualquer medicamento, PROSCAR<sup>®</sup> pode provocar efeitos inesperados ou indesejáveis, denominados efeitos adversos. No entanto, estes efeitos não são comuns e não afetam a maioria dos homens. Os efeitos adversos decorrentes do uso de PROSCAR<sup>®</sup> podem incluir impotência (incapacidade de obter ereção) ou menos desejo de manter relação sexual e alguns homens podem apresentar também alterações ou problemas com a ejaculação, como diminuição da quantidade de sêmen liberado durante o ato sexual (esta diminuição, porém, parece não interferir com a função sexual normal). Em alguns casos, estes efeitos colaterais desaparecem com a continuidade do tratamento com PROSCAR<sup>®</sup> e, caso persistam, geralmente desaparecem com a interrupção do tratamento.

Além disso, alguns homens podem apresentar inchaço e/ou sensibilidade nas mamas e relatar reações alérgicas (como erupções cutâneas, coceira, urticária e inchaço dos lábios e da face) e dor nos testículos.

Informe seu médico imediatamente se apresentar estes ou quaisquer outros sintomas incomuns.

### **O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?**

Se você tomar muitos comprimidos revestidos, entre em contato com seu médico imediatamente.

### **Onde e como devo guardar este medicamento?**

PROSCAR® deve ser armazenado em temperatura ambiente, inferior a 30°C e protegido da luz.

Não use este medicamento após a expiração da data de validade impressa na embalagem.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## Informações ao Profissional de Saúde

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

No Estudo de Segurança e Eficácia a Longo Prazo de PROSCAR® (*Long-Term Efficacy and Safety Study – PLESS*), avaliou-se o efeito da terapia com PROSCAR® 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 PROSCAR® reduziu o risco total de eventos urológicos em 51% e também foi associado a regressão acentuada e mantida do volume da próstata e a aumento mantido do fluxo urinário máximo e 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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 com a diminuição associada dos níveis de PSA foram mantidos nos estudos de até 4 anos. Nestes estudos, os níveis circulantes de testosterona aumentaram aproximadamente 10% a 20%, já ficando dentro do intervalo fisiológico.

Ao se administrar PROSCAR<sup>®</sup> por 7 a 10 dias a pacientes que serão submetidos a 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 PROSCAR<sup>®</sup> por 14 dias, a descontinuação da terapia resultou em retorno dos valores de DHT aos níveis pré-tratamento em aproximadamente 2 semanas. Nos pacientes tratados por três meses, o volume da próstata, que declinou 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 plasmático (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% de hormônio luteinizante (LH) e de 9% de hormônio folículo-estimulante (FSH) nos pacientes tratados por 12 meses; no entanto, estes níveis permaneceram dentro do intervalo fisiológico. O hormônio de liberação da gonadotrofina (GnRH) estimulou os níveis de LH, e os de FSH não sofreram alteração, indicando que o controle regulatório do eixo hipofisário-testicular não foi afetado. O tratamento com PROSCAR<sup>®</sup> por 24 semanas para avaliar os parâmetros de sêmen em voluntários saudáveis do sexo masculino não revelou efeitos clinicamente significativos sobre a concentração de esperma, motilidade, morfologia ou pH. 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 C<sub>19</sub> como o do C<sub>21</sub> e, conseqüentemente, parece ter apresentado efeito inibitório sobre as atividades hepática e periférica da 5 $\alpha$ -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 $\alpha$ -redutase tipo II que apresentam níveis acentuadamente diminuídos de DHT e próstatas pequenas, e que não desenvolvem HPB; estes indivíduos apresentam defeitos urogenitais ao nascerem e anormalidades bioquímicas, porém não apresentam outros distúrbios clinicamente importantes em decorrência da deficiência da 5 $\alpha$ -redutase tipo II.

### **Farmacocinética**

Após dose oral de <sup>14</sup>C-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 $\alpha$ -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 diminui um pouco em idosos. Conforme aumenta a idade dos indivíduos, a meia-vida é prolongada de uma meia-vida média de aproximadamente 6 horas em homens entre 18 e 60 anos de idade 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 <sup>14</sup>C-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 PROSCAR®. A quantidade de finasterida no fluido seminal foi 50 a 100 vezes menor que a dose de finasterida (5 µg) que não apresentou efeito sobre os níveis circulantes de DHT em adultos.

## 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 a HPB, aumento das velocidades máximas de fluxo urinário e redução do volume da próstata, sugerem que PROSCAR® reverte a progressão da HPB em homens com próstata aumentada.

PROSCAR®, na dose de 5 mg/dia, foi avaliado inicialmente em pacientes com sintomas de HPB e próstatas aumentadas no exame retal digital 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 de modo randômico originalmente para receber 5 mg/dia de PROSCAR®, 234 completaram a terapia adicional de 5 anos e foram avaliáveis para análise. Os parâmetros de eficácia foram escore dos sintomas, velocidade máxima de fluxo urinário e volume da próstata.

PROSCAR® foi avaliado 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 PROSCAR® sobre os sintomas de HPB e sobre os eventos urológicos relacionados a 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 no exame retal digital, dos quais 3.016 foram avaliáveis quanto à eficácia; 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.

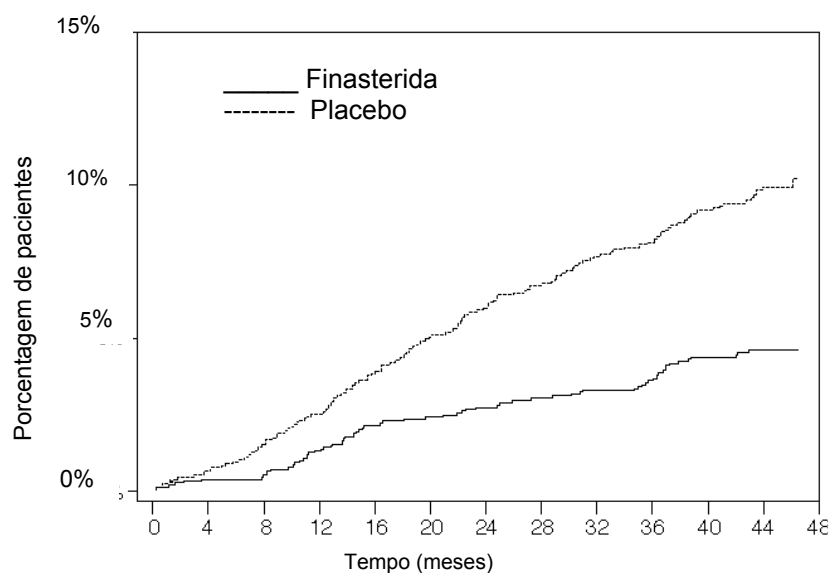
## EFEITO SOBRE A RETENÇÃO URINÁRIA AGUDA E A NECESSIDADE DE CIRURGIA

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 PROSCAR®, representando uma redução de 51% do risco de cirurgia ou de retenção urinária aguda em 4 anos. PROSCAR® reduziu o risco de cirurgia em 55% (10,1% para o placebo versus 4,6% para PROSCAR®) e reduziu o risco de retenção urinária aguda em 57% (6,6% para o placebo versus 2,8% para PROSCAR®). 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.

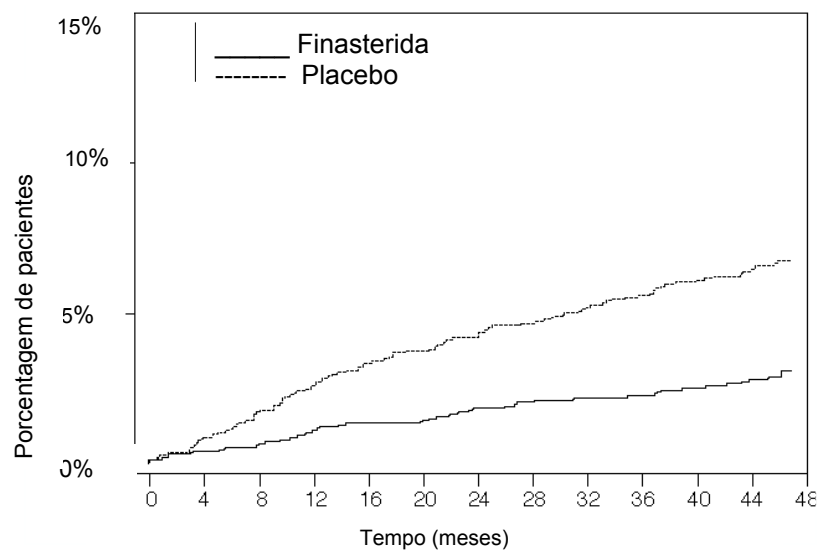
**Figura 1: Porcentagem de Pacientes Submetidos a Cirurgia para HPB, Incluindo RTUP\***



\*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 POR PROSCAR® DURANTE 4 ANOS**

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

† Cirurgia relacionada a 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 mês destes estudos. Embora tenha sido observada melhora precoce dos sintomas urinários em alguns pacientes, em geral foi necessário um estudo terapêutico de pelo menos 6 meses para avaliar se tinha sido obtida resposta benéfica de alívio dos sintomas. 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 PROSCAR® em comparação com a melhora de 1,3 ponto observada no grupo placebo (p< 0,001). Ficou evidente uma melhora do escore dos sintomas em 1 ano nos pacientes tratados com PROSCAR® 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 maior melhora 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 e observou-se aumento significativo no 4º e no 7º mês em comparação com o placebo. Este efeito manteve-se durante todo o primeiro ano e por mais outros 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 PROSCAR® 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, PROSCAR® 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 outros 5 anos dos estudos de extensão.

No estudo PLESS, de 4 anos, o volume da próstata foi avaliado anualmente por ressonância magnética (MRI) em um subgrupo de pacientes (n= 284). Nos pacientes tratados com PROSCAR®, 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 MRI que permaneceram em terapia durante todo o estudo, PROSCAR® 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 de desenhos semelhantes, envolvendo 4.491 pacientes com HPB sintomática, demonstrou que, nos pacientes tratados com PROSCAR®, 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  $\geq 40$  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 e 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 PROSCAR® demonstraram alívio da obstrução, conforme evidenciado por melhora significativa da pressão detrusora e 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 PROSCAR®, 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.

## **INDICAÇÕES**

PROSCAR® 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, inclusive de ressecção transuretral da próstata e prostatectomia.

PROSCAR® diminui o tamanho da próstata aumentada, melhora o fluxo urinário e os sintomas associados a HPB.

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

## **CONTRA-INDICAÇÕES**

PROSCAR® não é indicado para mulheres e crianças.

PROSCAR® é contra-indicado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade a qualquer componente do produto;
- mulheres grávidas ou em idade fértil (veja ADVERTÊNCIAS: Gravidez: Exposição à Finasterida - Risco para os Fetos do Sexo Masculino).

## **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO.**

Mantenha este medicamento em temperatura inferior a 30°C, protegido da luz, 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 PROSCAR® porque a finasterida pode ser absorvida e causar danos para o feto do sexo masculino (veja **ADVERTÊNCIAS: Gravidez: Exposição à Finasterida - Risco para os Fetos do Sexo Masculino**).

## **POSOLOGIA**

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.

## **ADVERTÊNCIAS**

### **Gerais**

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

### **Efeitos no PSA e Detecção de Câncer da Próstata**

Ainda não foi demonstrado nenhum benefício clínico em pacientes com câncer da próstata tratados com PROSCAR®. 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, PROSCAR® aparentemente não alterou a taxa de detecção de câncer da próstata e a incidência total de câncer da próstata não foi significativamente diferente em pacientes tratados com PROSCAR® ou placebo.

Antes de iniciar o tratamento com PROSCAR 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 da 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 da próstata; portanto, em homens com HPB, valores de PSA na faixa normal de referência não descartam câncer da próstata, independentemente do tratamento com PROSCAR®. Um valor basal de PSA <4 ng/mL não exclui a possibilidade de câncer da próstata.

PROSCAR<sup>®</sup> reduz as concentrações séricas de PSA em cerca de 50% em pacientes com HPB, mesmo na presença de câncer da 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 da 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 PROSCAR<sup>®</sup> 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 da 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 PROSCAR<sup>®</sup>.

A porcentagem de PSA livre (razão PSA livre/total) não é diminuída significativamente por PROSCAR<sup>®</sup>, 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.

## **Interações Medicamentosas/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 PROSCAR<sup>®</sup>**. 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 PROSCAR<sup>®</sup> 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 **PRECAUÇÕES, Efeitos no PSA e Detecção de Câncer da Próstata**.

### **Gravidez**

**PROSCAR<sup>®</sup> é contra-indicado para mulheres grávidas ou em idade fértil (veja CONTRA-INDICAÇÕES).**

**Por causa da sua capacidade de inibir a conversão da testosterona a diidrotestosterona, os inibidores da 5 $\alpha$ -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 PROSCAR<sup>®</sup> 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). Os comprimidos de PROSCAR<sup>®</sup> são revestidos, o que impede o contato com o ingrediente ativo durante o manuseio normal, desde que os comprimidos não estejam quebrados ou esfarelados.**

### **Nutrizes**

**PROSCAR<sup>®</sup> não é indicado para mulheres. Não se sabe se a finasterida é excretada no leite materno.**

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### **Uso em 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.

### **Uso Pediátrico**

PROSCAR<sup>®</sup> não é indicado para crianças. A eficácia e a segurança em crianças não foram estabelecidas.

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

PROSCAR<sup>®</sup> 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 se verificou interações clinicamente significativas com nenhum deles.

### **Outras Terapias Concomitantes**

Embora não tenham sido realizados estudos específicos de interação, PROSCAR<sup>®</sup> foi utilizado em estudos clínicos concomitantemente com inibidores da ECA, paracetamol, ácido acetilsalicílico, alfabloqueadores, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, diuréticos, antagonistas H<sub>2</sub>, 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.

### **Carcinogênese, Mutagênese e Fertilidade**

Não houve evidência de efeito carcinogênico em um estudo, de 24 meses de duração, em ratos 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  $\geq 40$  mg/kg/dia a ratos (250 e  $\geq 400$  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 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) nem 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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 a fertilidade, a contagem de espermatozoides ou o volume do 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  $\geq 30$  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  $\geq 3$  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 $\alpha$ -redutase tipo II. Muitas delas, como a hipospádia, observadas em ratos expostos à finasterida *in utero*, são semelhantes àsquelas relatadas em recém-nascidos do sexo masculino com deficiência genética da 5 $\alpha$ -redutase tipo II. Não se observou efeitos sobre a prole do sexo feminino exposta a qualquer dose da finasterida *in utero*.

A administração da 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 observou 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 prenhes 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. Nenhuma outra anormalidade ou anormalidade relacionada à finasterida foi observada em fetos machos em qualquer dose.

## REAÇÕES ADVERSAS

PROSCAR® é bem tolerado.

No estudo PLESS, a segurança e a eficácia de PROSCAR® 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 PROSCAR® em comparação com 3,3% (n= 50) que receberam placebo. Um total de 3,7% dos pacientes (n= 57) tratados com PROSCAR® 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 PROSCAR® foi  $\geq 1\%$  e maior do que com o placebo durante os 4 anos do estudo, foram as relacionadas à função sexual, queixas relacionadas às mamas e erupções cutâneas. No primeiro ano do estudo, foi relatado impotência em 8,1% vs. 3,7%, diminuição da libido em 6,4 vs. 3,4% e distúrbios da ejaculação em 0,8 vs. 0,1%, dos pacientes que receberam PROSCAR® e placebo, respectivamente. 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 PROSCAR® [Finasterida, MSD]; 5,1% com placebo); diminuição da libido (2,6%; 2,6%) e distúrbios da ejaculação (0,2%; 0,1%). No primeiro ano do estudo, 3,7% e 0,8% dos pacientes tratados com PROSCAR® e placebo, respectivamente, relataram diminuição do volume ejaculado; no 2º e no 4º ano, a incidência cumulativa foi de 1,5% com PROSCAR® e de 0,5% com placebo. No primeiro ano do estudo também foram relatadas ginecomastia (0,5%; 0,1%), aumento da sensibilidade das mamas (0,4%; 0,1%) e erupção cutânea (0,5%; 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 PROSCAR®. 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 da próstata em 803 homens tratados com PROSCAR® (18,4%) e 147 homens que recebiam placebo (24,4%). No grupo de PROSCAR®, 280 homens (6,4%) tiveram câncer da próstata detectado por biópsia de agulha com escore de Gleason 7-10 vs. 237 homens (5,1%) no grupo placebo. Do total de casos de câncer da próstata diagnosticado neste estudo, aproximadamente 98% foram classificados como intracapsular (estágio T1 ou T2). A relação entre o uso prolongado de PROSCAR® e tumores com escore de Gleason 7-10 é desconhecida.

## Experiência Pós-comercialização

Após a comercialização, foram relatados os seguintes efeitos adversos:

- reações de hipersensibilidade (incluindo prurido, urticária e edema da face e dos lábios);

- dor testicular.

### **Achados dos Testes Laboratoriais**

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

Não foram observadas outras diferenças nos parâmetros laboratoriais em pacientes tratados com placebo ou PROSCAR®.

### **SUPERDOSE**

Alguns pacientes receberam doses únicas de PROSCAR® 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 PROSCAR®.

### **ARMAZENAGEM**

Mantenha em temperatura inferior a 30°C, protegido da luz, para minimizar a possibilidade de alteração da cor dos comprimidos com o tempo.

### **"VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA"**

Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Registro MS - 1.0029.0028

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Produzido e Embalado por:

Merck Sharp & Dohme

Shotton Lane, Cramlington - Northumberland NE23 3JU, United Kingdom

Importado por:

**Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.**

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

® Marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.

IPC 092003

MSD On Line 0800-0122232

E-mail: [online@merck.com](mailto:online@merck.com)

[www.msdonline.com.br](http://www.msdonline.com.br)