

**MERCK**

**FLAXIN<sup>®</sup>**

**finasterida**

**Merck S/A**

**Bula para o profissional de saúde**

**comprimidos revestidos**

**5 mg**

# Flaxin<sup>®</sup>

**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, polissorbato 80, povidona e sílica.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Flaxin<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

### 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.

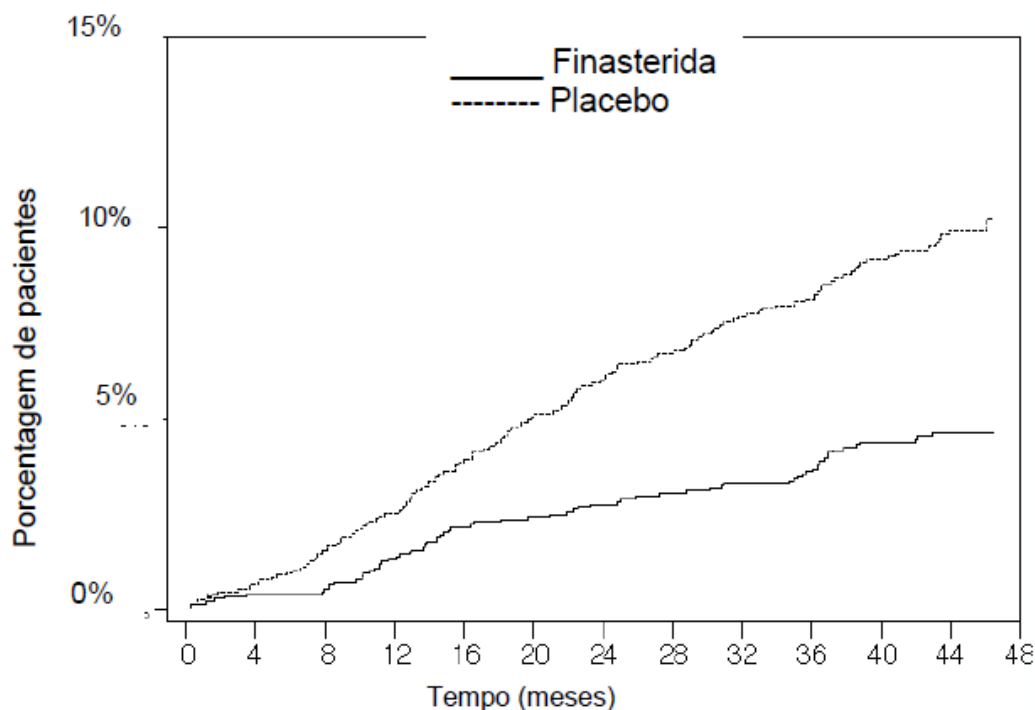
A finasterida foi avaliada adicionalmente no estudo PLESS, um estudo de 4 anos, multicêntrico, duplo-cego, randômico e controlado com placebo, que avaliou o efeito da terapia com 5 mg/dia de finasterida sobre os sintomas de HPB e sobre os eventos urológicos relacionados à HPB (intervenção cirúrgica [por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

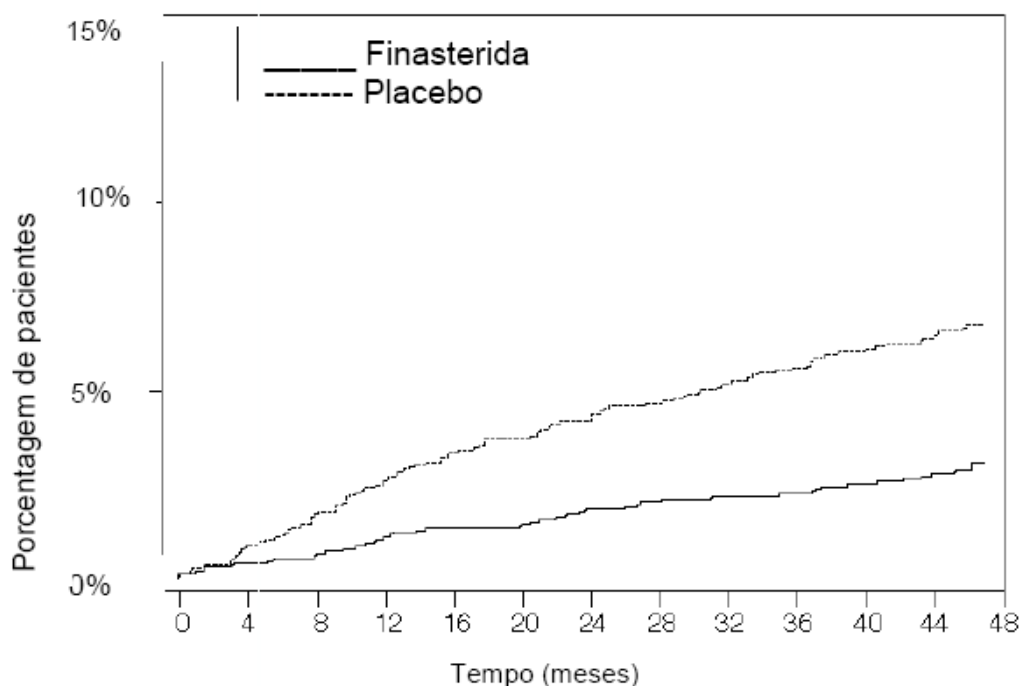
No estudo PLESS, de 4 anos, 13,2% dos pacientes tratados com placebo apresentaram necessidade de cirurgia ou retenção urinária aguda com necessidade de cateterização, em comparação com 6,6% dos pacientes tratados com finasterida 5 mg, representando uma redução de 51% do risco de cirurgia ou de retenção 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		Redução do risco
	Placebo (n= 1.503)	Finasterida 5 mg (n= 1.513)	
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 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  $\geq 40$  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, 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

A finasterida é um inibidor competitivo da  $5\alpha$ -redutase humana, uma enzima intracelular que metaboliza a testosterona em seu andrógeno mais potente, a dihidrotestosterona (DHT). Na hiperplasia prostática benigna (HPB), o aumento da próstata depende da conversão da testosterona em DHT na próstata. A finasterida 5 mg é altamente eficaz na redução da DHT circulante e intraprostática. A finasterida não tem afinidade pelo receptor androgênico.

Em estudos clínicos de pacientes com sintomas moderados a graves de HPB, próstata aumentada em exame retal digital e baixos volumes urinários residuais, a finasterida 5 mg reduziu a incidência de retenção aguda de urina de 7/100 para 3/100 ao longo de quatro anos, e a necessidade de cirurgia (RTUP ou prostatectomia) de 10/100 para 5/100. Estas reduções foram associadas a uma melhora de 2 pontos no escore de sintomas QUASI-AUA (variação de 0-34), uma regressão sustentada no volume da próstata de aproximadamente 20% e um aumento sustentado na taxa de fluxo urinário.

#### Terapia médica de sintomas prostáticos

O Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) foi um estudo de 4 a 6 anos em 3.047 homens com HPB sintomática que foram randomizados para receber finasterida 5 mg/dia, doxazosina 4 ou 8 mg/dia\*, combinação de finasterida 5 mg/dia e doxazosina 4 ou 8 mg/dia\* ou placebo. O *endpoint* primário foi o tempo até à progressão clínica da HPB, definida como um aumento confirmado  $\geq 4$  pontos em relação aos valores iniciais no escore dos sintomas, retenção urinária aguda, insuficiência renal relacionada à HPB, infecções recorrentes do trato urinário ou urosepsis, ou incontinência. Comparado ao placebo, o tratamento com finasterida, doxazosina ou terapia combinada resultou em uma redução significativa no risco de progressão clínica da HPB de 34 ( $p = 0,002$ ), 39 ( $p < 0,001$ ) e 67% ( $p < 0,001$ ), respectivamente. A maioria dos eventos (274 de 351) que constituíram a progressão da HPB foram aumentos confirmados de 4 pontos ou mais no escore de sintomas; o risco de progressão do escore de sintomas foi reduzido em 30 (IC 95% 6 a 48%), 46 (IC 95% 25 a 60%) e 64% (IC 95% 48 a 75%) com finasterida, doxazosina e terapia combinada, respectivamente, em comparação ao placebo. A retenção urinária aguda foi responsável por 41 dos 351 eventos de progressão da HPB; o risco de desenvolver retenção urinária aguda foi reduzido em 67 ( $p = 0,011$ ), 31 ( $p = 0,296$ ) e 79% ( $p = 0,001$ ) nos grupos finasterida, doxazosina e terapia combinada, respectivamente, em comparação ao placebo. Apenas os grupos de finasterida e terapia combinada foram significativamente diferentes do placebo.

\* Titulado de 1 mg a 4 ou 8 mg, conforme tolerado durante um período de 3 semanas.

### **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. Foram identificados dois metabólitos que possuem apenas uma pequena fração da atividade de alfa-redutase tipo II 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 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.

A velocidade de eliminação da finasterida é ligeiramente diminuída em idosos. 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 <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.

Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática.

Verificou-se que a finasterida atravessa a barreira hematoencefálica. Pequenas quantidades de finasterida foram recuperadas no fluido seminal dos pacientes tratados.

### **Dados pré-clínicos de segurança**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico. Estudos de toxicologia reprodutiva em ratos machos demonstraram redução dos pesos da próstata e da vesícula seminal, redução da secreção das glândulas genitais acessórias e redução do índice de fertilidade (causada pelo efeito farmacológico primário da finasterida). A relevância clínica desses achados não é clara.

Tal como ocorre com outros inibidores da 5-alfa-redutase, observou-se femininização de fetos de ratos machos com a administração de finasterida no período de gestação. A administração intravenosa de finasterida em macacas rhesus prenhes em doses até 800 ng/dia durante todo o período de desenvolvimento embrionário e fetal não resultou em anormalidades em fetos do sexo masculino. Esta dose é cerca de 60-120 vezes superior à quantidade estimada no sêmen de um homem que tomou 5 mg de finasterida e ao qual

uma mulher pode ser exposta através do sêmen. Na confirmação da relevância do modelo Rhesus para o desenvolvimento fetal humano, a administração oral de 2 mg/g/dia de finasterida, (exposição sistêmica (AUC) de macacos foi ligeiramente superior (3x) à dos homens que tomaram 5 mg de finasterida, ou aproximadamente 1-2 milhões de vezes a quantidade estimada de finasterida no sêmen) para macacas prenhes resultou em anormalidades genitais externas em fetos do sexo masculino. Nenhuma outra anormalidade foi observada em fetos masculinos e nenhuma anormalidade relacionada à finasterida foi observada em fetos femininos em qualquer dose.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Flaxin<sup>®</sup> não é indicado para mulheres e crianças.

Flaxin<sup>®</sup> 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

##### Gerais

Para evitar complicações obstrutivas, é importante que os pacientes com grande quantidade de urina residual e/ou com fluxo urinário fortemente diminuído sejam cuidadosamente controlados. A possibilidade de cirurgia deve ser uma opção.

##### 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 (antígenos específicos da próstata) 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. 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 diminuição nos níveis séricos de PSA em pacientes com HPB tratados com finasterida 5 mg deve ser considerada ao avaliar os dados de PSA e não excluir câncer de próstata concomitante. Essa diminuição é previsível em toda a faixa de valores de PSA, embora possa variar



em pacientes individuais. Em pacientes tratados com finasterida 5 mg por seis meses ou mais, os valores de PSA devem ser duplicados para comparação com valores normais em homens 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<sup>®</sup>.

### **Interações medicamentosas/laboratoriais**

#### **Efeito nos níveis de PSA**

A concentração sérica de PSA está correlacionada com a idade do paciente e o volume prostático, e o volume prostático está correlacionado com a idade do paciente. Quando as determinações laboratoriais de PSA são avaliadas, deve-se considerar o fato de que os níveis de PSA diminuem em pacientes tratados com finasterida 5 mg. Na maioria dos pacientes, uma rápida redução do PSA é observada nos primeiros meses de terapia, após os quais os níveis de PSA estabilizam para uma nova linha de base. A linha de base pós-tratamento se aproxima de metade do valor pré-tratamento. Portanto, em pacientes típicos tratados com finasterida 5 mg por seis meses ou mais, os valores de PSA devem ser duplicados para comparação com os valores normais em homens não tratados. Para interpretação clínica, ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Efeitos no PSA e detecção do câncer da próstata**.

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.

#### **Câncer de mama em homens**

O câncer da mama foi notificado em homens fazendo uso de finasterida 5 mg durante os ensaios clínicos e no período pós-comercialização. Os médicos devem instruir seus pacientes a relatar prontamente quaisquer alterações em seus tecidos mamários, como nódulos, dor, ginecomastia ou secreção mamilar.

#### **Alterações de humor e depressão**

Alterações de humor, incluindo humor deprimido, depressão e, menos frequentemente, ideação suicida, foram relatadas em pacientes tratados com finasterida 5 mg. Os pacientes devem ser acompanhados quanto a sintomas psiquiátricos e, se estes ocorrerem, o paciente deve ser aconselhado a procurar orientação médica.

#### **Uso pediátrico**

Flaxin<sup>®</sup> não está indicado para utilização em crianças. A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas.

#### **Insuficiência hepática**

O efeito da insuficiência hepática na farmacocinética da finasterida não foi estudado.

### **Gravidez e lactação - Categoria de risco: X**

**Gravidez:** Flaxin<sup>®</sup> é contraindicado para mulheres grávidas ou em idade fértil (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

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

Por causa da sua capacidade de inibir a conversão da testosterona a di-hidrotestosterona, os inibidores tipo II da 5 $\alpha$ -redutase, entre eles a finasterida, podem causar anormalidades da genitália externa de fetos do sexo masculino quando administrados a mulheres grávidas.

Em estudos de desenvolvimento em animais, observou-se desenvolvimento de hipospádia dose-dependente nos fetos machos de ratas prenhes que receberam 100  $\mu$ g/kg/dia a 100 mg/kg/dia de finasterida a uma incidência de 3,6% a 100%. Além disso, as ratas prenhes produziram descendentes masculinos com pesos prostáticos e vesiculares seminais diminuídos, separação prepucial retardada, desenvolvimento transitório dos mamilos e diminuição da distância anogenital, quando finasterida foi administrada em doses abaixo da dose humana recomendada. O período crítico para a indução desses efeitos situa-se entre o 16<sup>o</sup> e o 17<sup>o</sup> 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 machos expostos à finasterida no útero, são semelhantes àquelas relatadas em recém-nascidos do sexo masculino com deficiência genética da 5 $\alpha$ -redutase tipo II. É por estas razões que a finasterida 5 mg está contraindicada em mulheres que estejam ou possam estar grávidas. Não se observou efeitos sobre a prole do sexo feminino exposta a qualquer dose de finasterida no útero.

**Exposição à finasterida - Risco para os fetos do sexo masculino:** Mulheres não devem manusear comprimidos triturados ou partidos de Flaxin<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 e lactação**). Os comprimidos de Flaxin<sup>®</sup> são revestidos, o que previne o contato com o ingrediente ativo durante o manuseio normal, desde que os comprimidos não estejam partidos ou triturados.

Pequenas quantidades de finasterida foram recuperadas do sêmen em indivíduos recebendo finasterida 5 mg/dia. Não se sabe se um feto do sexo masculino pode ser adversamente afetado se sua mãe for exposta ao sêmen de um paciente em tratamento com finasterida. Quando a parceira sexual do paciente está ou pode estar grávida, o paciente é recomendado a minimizar a exposição da parceira ao sêmen.

**Lactação:** Flaxin<sup>®</sup> não é indicado para mulheres.

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

**Dirigir ou operar máquinas:** Não existem dados que sugiram que a finasterida 5 mg afete a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram identificadas interações medicamentosas de importância clínica. A finasterida é metabolizada principalmente via citocromo P450 3A4, mas não parece

afetar significativamente o sistema. Embora do risco da finasterida afetar a farmacocinética de outros medicamentos seja estimado como pequeno, é provável que os inibidores e indutores do citocromo P450 3A4 afetem a concentração plasmática de finasterida. No entanto, com base nas margens de segurança estabelecidas, qualquer aumento devido ao uso concomitante de tais inibidores é improvável que tenha significado clínico. Os compostos que foram testados no homem incluíram propranolol, digoxina, glibenclamida, varfarina, teofilina e fenazona e não foram encontradas interações clinicamente significativas.

## **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 a finasterida 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**

As reações adversas mais frequentes são impotência e diminuição da libido. Estas reações adversas ocorrem precocemente no decurso do tratamento e resolvem-se com a continuação do tratamento na maioria dos pacientes.

As reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos e/ou na utilização pós-comercialização estão listadas na tabela abaixo.

A frequência das reações adversas é determinada da seguinte forma:

Muito comuns ( $\geq 1/10$ ), comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1 / 1.000$ ), muito raras ( $< 1/10.000$ ), frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). A frequência de reações adversas notificadas durante a utilização pós-comercialização não pode ser determinada, uma vez que são derivadas de notificações espontâneas.

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência das reações adversas</b>
Distúrbios do sistema imunológico	<b>Desconhecida:</b> reações de hipersensibilidade, incluindo inchaço dos lábios, língua, garganta e face
Distúrbios psiquiátricos	<b>Comum:</b> diminuição da libido <b>Desconhecida:</b> diminuição da libido, que pode continuar após a descontinuação do tratamento, depressão, ansiedade
Distúrbios cardíacos	<b>Desconhecida:</b> palpitação
Distúrbios hepatobiliares	<b>Desconhecida:</b> aumento das enzimas hepáticas
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo	<b>Incomum:</b> erupção cutânea <b>Desconhecida:</b> prurido, urticária
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	<b>Comum:</b> impotência <b>Incomum:</b> distúrbio da ejaculação, sensibilidade nas mamas, aumento das mamas <b>Desconhecida:</b> dor nos testículos, hematospermia, disfunção sexual (disfunção erétil e distúrbio da ejaculação) que pode continuar após a descontinuação do tratamento, infertilidade masculina e/ou má qualidade do sêmen. A normalização ou melhora da qualidade do sêmen foi relatada após descontinuação da finasterida
Exames de diagnóstico	<b>Comum:</b> diminuição do volume de ejaculação

Além disso, foi relatado em ensaios clínicos e no uso pós-comercialização: câncer de mama masculino (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

### **Terapêutica Médica dos Sintomas Prostáticos (MTOPS)**

O estudo MTOPS comparou finasterida 5 mg/dia (n = 768), doxazosina 4 ou 8 mg/dia (n = 756), terapia combinada de finasterida 5 mg/dia e doxazosina 4 ou 8 mg/dia (n = 786), e placebo (n = 737). Neste estudo, o perfil de segurança e tolerabilidade da terapia combinada foi geralmente consistente com os perfis dos componentes individuais. A incidência de distúrbio da ejaculação em pacientes que receberam terapia combinada foi comparável à soma das incidências desse evento adverso para as duas monoterapias.

### **Outros dados de longo prazo**

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 através de biópsia por agulha com escore de Gleason 7-10 vs. 237 homens (5,1%) no grupo placebo. Análises adicionais sugerem que o aumento na prevalência de câncer de próstata com alto escore observado no grupo de finasterida 5 mg pode ser explicado pelo 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). A relação entre o uso em longo prazo de finasterida 5mg e tumores com escore de Gleason 7-10 é desconhecida.

#### **Achados dos testes laboratoriais**

Quando os exames laboratoriais do PSA são avaliados, deve considerar-se o fato dos níveis de PSA estarem diminuídos em pacientes tratados com Flaxin<sup>®</sup> (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Na maioria dos pacientes, uma rápida redução do PSA é observada nos primeiros meses de terapia, após os quais os níveis de PSA estabilizam para uma nova linha de base. A linha de base pós-tratamento se aproxima de metade do valor pré-tratamento. Portanto, em pacientes típicos tratados com Flaxin<sup>®</sup> por seis meses ou mais, os valores de PSA devem ser duplicados para comparação com os valores normais em homens não tratados.

Para interpretação clínica, veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Efeitos no PSA e detecção do câncer de próstata**.

Não foram observadas outras diferenças nos parâmetros laboratoriais entre os pacientes tratados com placebo ou finasterida 5 mg.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### **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<sup>®</sup>.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

MS 1.0089.0215

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza - CRF-RJ nº 23277

#### **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 16/10/2020.**

**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
16/10/2020		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/10/2020		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP:</b> Quais os males que este medicamento pode me causar? <b>VPS:</b> Reações adversas (Conforme bula padrão publicada em 16/10/2020).	VP/VPS	Comprimidos revestidos 5 mg
13/11/2018	1084868/18-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/11/2018	1084868/18-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP:</b> Para que este medicamento é indicado? Como este medicamento funciona? Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? <b>VPS:</b> Características farmacológicas / Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Reações adversas (Conforme bula padrão publicada em 13/11/18).	VP/VPS	Comprimidos revestidos 5 mg
22/11/2016	2514815/16-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/11/2016	2514815/16-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP &amp; VPS::</b> Dizeres legais (Farmaceutico Responsável) Harmonizada com bula padrão publicada em 26/04/16.	VP/VPS	Comprimidos revestidos 5 mg
02/03/2015	0185450/15-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/03/2015	0185450/15-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP &amp; VPS::</b> Dizeres legais (Farmaceutico Responsável)	VP/VPS	Comprimidos revestidos 5 mg

**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	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	<b>VP &amp; VPS:</b> 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) Conforme bula padrão publicada no bulário eletrônico da Anvisa em 16/10/13.	VP/VPS	Comprimidos revestidos 5 mg