

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИАЛ  
ОДОБРЕНО!  
ДАТА 20.04.08

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PREZEPA 5 mg Film-coated tablets  
ПРЕЗЕПА 5 mg филмирани таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 5 mg финастерид (*finasteride*).

#### Помощни вещества:

Всяка филмирана таблетка съдържа 108 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Синя, капсуловидна филмирана таблетка с гравирани надпис "FNT5" от едната страна и чиста от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

ПРЕЗЕПА е показан за лечение и контрол на доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП), за да:

- Намали уголемената простата, подобри уринарния поток и да подобри симптомите, свързани с ДХП;
- Намали честотата на остра ретенция на урината и необходимостта от оперативно лечение, включваща трансуретрална резекция на простатата (ТУР) и простатектомия.

ПРЕЗЕПА трябва да се прилага на пациенти с увеличена простата (обем на простатата около 40 ml).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Само за перорално приложение.

Препоръчителната доза е една таблетка от 5 mg дневно с или без храна. Таблетката трябва да се поглъща цяла и не трябва да се разделя или раздробява (вж. точка 6.6). Въпреки, че подобрението може да се наблюдава скоро, може да се наложи лечение в продължение най-малко на 6 месеца, за да се определи обективно дали е постигнат задоволителен отговор на лечението.

#### Дозировка при чернодробна недостатъчност

Няма налични данни при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4).

#### Дозировка при бъбречна недостатъчност

При пациенти с различни степени на бъбречна недостатъчност (с креатининов клирънс до под 9 ml/min) не е необходимо адаптиране на дозата, тъй като по време на фармакокинетични изпитвания не е било установено, че бъбречната недостатъчност повлиява елиминирането на финастерид. Финастерид не е проучван при пациенти на хемодиализа.



#### Дозировка при пациенти в старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата, въпреки че фармакокинетични изпитвания са показали, че скоростта на елиминиране на финастерид е леко забавена при пациенти над 70 годишна възраст.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към финастерид или към някое от помощните вещества.
- Жени, които е възможно да забременеят (вж. точки 4.4, 4.6 и 6.6).

Финастерид не се прилага при жени или деца.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Общи

- Пациенти с голям обем остатъчна урина и/или силно намален уринен поток трябва да бъдат внимателно наблюдавани за обструктивна уропатия.
- При пациенти на лечение с финастерид трябва да се обмисли консултация с уролог.
- Преди започване на лечението с финастерид трябва да се изключи обструкция в следствие на трилобуларно нарастване на простатата.
- Няма опит при пациенти с чернодробна недостатъчност. Тъй като финастерид се метаболизира в черния дроб (вж. точка 4.2), при пациенти с увредена чернодробна функция е необходимо внимание, тъй като плазмените нива на финастерид може да са увеличени при такива пациенти.
- Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

##### Ефекти върху простатен-специфичен антиген (PSA) и диагностициране на карцином на простатата

Серумната концентрация на PSA корелира с възрастта на пациента и обема на простатата, а обема на простатата е свързан с възрастта на пациента. Преди започване на лечение с финастерид и периодично по време на терапията на пациентите трябва да се провеждат дигитален ректален преглед и ако е необходимо, определяне на PSA в серума, за да се изключи карцином на простатата. Налице е значително припокриване на нивата на PSA при мъже с и без карцином на простатата. Затова при мъже с доброкачествена хиперплазия на простатата, стойности на PSA в референтните граници не изключват карцином на простатата, въпреки лечението с финастерид.

Финастерид води до понижение на серумните концентрации на PSA с приблизително 50% при пациенти с ДПХ, дори при наличието на карцином на простатата. Това понижение на серумните нива на PSA при пациенти с ДПХ, лекувани с финастерид трябва да се има предвид при оценяване на данните за PSA и не изключва едновременното наличие на карцином на простатата. Това понижение е предсказуемо в зависимост от диапазона на стойностите на PSA, въпреки че може да варира при отделните пациенти. При пациенти лекувани с финастерид в продължение на шест месеца или повече, стойностите на PSA трябва да бъдат удвоени за сравнение с нормалните стойности при нелекувани мъже. Тази корекция запазва чувствителността и специфичността на PSA-метода и запазва неговата способност за диагностициране на карцином на простатата.

Всяко продължително повишение на нивата на PSA при пациенти, лекувани с финастерид трябва да бъде внимателно оценено, включително да се има предвид и неповлияване от лечението с финастерид. Процентът свободен PSA (съотношението свободен към общ PSA) не намалява значимо от финастерид и остава постоянно дори при лечението с финастерид.



Когато процентът на свободния PSA се използва за помощ в диагностициране на карцином на простатата, не е необходима корекция.

Жени, които са бременни или е вероятно да забременеят не трябва да докосват раздробени или счупени таблетки финастерид, поради възможността от абсорбция на финастерид с последващ риск за плод от мъжки пол. ПРЕЗЕПА 5 mg са филмирани таблетки, което предпазва от контакт с активната съставка при условие, че не са счупени или раздробени (вж. точки 4.6 и 6.6).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са идентифицирани клинично значими лекарствени взаимодействия.

Изглежда финастерид не повлиява ензимната система цитохром P450.

Следните лекарствени продукти са проучени при мъже и не са установени клинично значими взаимодействия: пропранолол, дигоксин, глибенкламид, варфарин, теофилин и антипирин.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

ПРЕЗЕПА не е показан за приложение на жени.

ПРЕЗЕПА е противопоказан по време на бременност.

Поради способността на 5 $\alpha$ -редуктазните инхибитори да инхибират превръщането на тестостерон в дихидротестостерон, тези вещества включително финастерид, могат да причинят аномалии на външните гениталии на плод от мъжки пол, ако се прилага на бременна жена (вж. точка 5.3).

*Експозиция на финастерид – риск за плода от мъжки пол*

Жените, които са бременни или е вероятно да забременеят не трябва да докосват раздробени или счупени таблетки ПРЕЗЕПА, поради възможността от абсорбция на финастерид и последващ потенциален риск за плод от мъжки пол (вж. точка 6.6).

Таблетките ПРЕЗЕПА имат филмово покритие, което предотвратява контакт с активното вещество, при условие че таблетките не са счупени или раздробени.

Малки количества финастерид се откриват в семенната течност на мъже, получаващи финастерид в доза 5 mg/дневно. Не е известно дали плодът от мъжки пол може да е сериозно засегнат, ако майката е имала контакт със семенната течност на пациент, лекуван с финастерид. Когато сексуалната партньорка на пациента е бременна или е възможно да забременее, на пациента се препоръчва да намали до минимум контакта ѝ с неговата семенна течност.

##### Кърмене

Финастерид не е показан за употреба при кърмещи жени. Не е известно, дали финастерид се екскретира в кърмата.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма налични данни показващи, че финастерид би имал някакво влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Най-честите нежелани реакции са импотентност и понижено либидо. Тези реакции обикновено настъпват в началото на терапията и при по-голямата част от пациентите имат преходен характер при продължително лечение.

##### Нарушения на нервната система

Сомнолентност.



Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Кожен обрив.

Редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Пруритус, уртикария.

Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение

Редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Реакции на свръхчувствителност, като оток на лицето и устните.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Импотентност.

Чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Понижено либидо, намален обем на еякулата, нарушения на еякулацията, напрежение в гърдите при мъже/нарастване на гърдите.

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Тестикуларна болка.

Много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни)

Секреция от гърдите при мъже, възли в гърдите.

Лекарствена терапия на простатни симптоми (ЛТПС)

Клиничното изпитване ЛТПС сравнява финастерид 5 mg/дневно (n=768), доксазозин 4 или 8 mg/дневно (n=756), комбинация от финастерид 5 mg/дневно и доксазозин 4 или 8 mg/дневно (n=786) и плацебо (n=737). В това изпитване, профилът на безопасност и поносимост на комбинираната терапия като цяло е бил в съответствие с профилите на отделните й компоненти. Честотата на нарушенията в еякулацията без отчитане на лекарствените взаимодействия е била: финастерид 8,3%, доксазозин 5,3%, комбинация 15,0%, плацебо 3,9%. Освен това, нежеланите реакции, свързани с нарушения на нервната система също са наблюдавани с по-голяма честота при пациенти, получаващи комбинираната терапия (вж. таблицата по-долу).

Системо-органна класификация	Плацебо N=737	Доксазозин N=756	финастерид N=768	Финастерид + доксазозин N=786
	%	%	%	%
Пациенти с 1 или повече нежелани реакции	46,4	64,9	52,5	73,8
Общи нарушения	11,7	21,4	11,6	21,5
Астения	7,1	15,7	5,3	16,8
Сърдечни нарушения	10,4	23,1	12,6	22,0
Хипотония	0,7	3,4	1,2	1,5
Ортостатична хипотония	8,0	16,7	9,1	17,8
Нарушения на нервната система	16,1	28,4	19,7	36,3
Замайване	8,1	17,7	7,4	23,2
Понижено либидо	5,7	7,0	10,0	11,6
Сомнолентност	1,5	3,7	1,7	3,1
Нарушения на пикочно-половата система	18,6	22,1	29,7	36,8
Нарушения на еякулацията	2,3	4,5	7,2	14,1
Увеличаване на гърдите	0,7	1,1	2,2	2,6
Импотентност	12,2	14,4	18,5	22,6
Други сексуални аномалии	0,9	2,0	2,5	3,1



### Лабораторни изследвания

Серумните концентрации на PSA корелират с възрастта на пациента и обема на простатата, а обемът на простатата корелира с възрастта на пациента. Когато се оценяват лабораторните резултати от определянето на PSA, трябва да се има предвид факта, че нивата на PSA като цяло намаляват при пациенти лекувани с финастерид. В по-голямата част от пациентите през първите месеци от терапията се наблюдава бързо понижение на PSA, след което нивата на PSA се стабилизират на ново изходно ниво. Изходното ниво след лечение е приблизително  $\frac{1}{2}$  от стойността преди лечението. Затова, при типичните пациенти, лекувани с финастерид в продължение на 6 месеца или повече, стойностите на PSA трябва да се удвояват за сравнение с нормалните граници при нелекувани мъже. За подробности и клинична интерпретация виж точка 4.4 (параграф *Ефекти върху простатен-специфичен антиген (PSA) и диагностицирането на карцином на простатата*).

При пациентите получавали финастерид или плацебо не са наблюдавани други разлики в стандартните лабораторни изследвания.

### **4.9 Предозиране**

Пациенти са получили единични дози финастерид до 400 mg и многократни дози до 80 mg/дневно без появата на нежелани реакции. Няма специфично лечение на предозирането с финастерид.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: тестостерон 5 $\alpha$ -редуктазни инхибитори

АТС код: G04CB01

Финастерид е синтетичен 4-азастероид, специфичен конкурентен инхибитор на интрацелуларния ензим тип II 5 $\alpha$ -редуктаза. Ензимът превръща тестостерона в по-мощния андроген дихидротестостерон (ДХТ). Простатата и следователно също и хиперплазираната простатна тъкан са зависими от превръщането на тестостерона в ДХТ за тяхната нормална функция и растеж. Финастерид няма афинитет към андрогенните рецептори.

Клинични изпитвания са показали бързо понижение на серумните нива на ДХТ с 70%, което води до намаление на обема на простатата. След 3 месеца настъпва намаление на обема с приблизително 20% и продължава да намалява и достига приблизително 27% след 3 години. Подчергана редукция настъпва в периуретралната зона, непосредствено заобикаляща уретрата. Уродинамичните измервания също потвърждават значително намаление на налягането на детрузора като резултат от намалената обструкция.

След няколко седмици са наблюдавани значително подобрение в максималната скорост на уринарния поток и симптомите, в сравнение с началото на лечението. Различията спрямо плацебо са документирани съответно на 4 и 7 месец.

Всички показатели за ефикасност са останали постоянни по време на 3 годишния период на наблюдение.

Ефекти от четиригодишна терапия с финастерид върху честотата на остра ретенция на урината, необходимост от оперативно лечение, скала на симптомите и обем на простатата:

По време на клинични изпитвания с пациенти с умерени до тежки симптоми на ДПХ, увеличена простата при ректален преглед и малък обем на остатъчната урина финастерид намалява честотата на острата ретенция на урината от 7/100 до 3/100 случая за периода от четири години и необходимостта от операция (ТУР или простатектомия) от 10/100 до 5/100. Тези ефекти бяха свързани с подобрение от 2 точки в скалата на симптомите, QUASLI-AUA (диапазон 0-34), продължителна регресия на обема на жлезата с приблизително 20% и постоянно повишаване скоростта на уринарния поток.



### Лекарствена терапия на симптомите от простатата

Клиничното изпитване "Лекарствената терапия на симптомите от простатата" представлява 4-до 6 годишно проучване на 3047 мъже със симптоматична ДПХ, които са рандомизирани да получават финастерид 5 mg/дневно, доксазозин 4 или 8 mg/дневно\*, комбинация от финастерид 5 mg/дневно и доксазозин 4 или 8 mg/дневно\* или плацебо. Първичната крайна точка беше времето до клинична прогресия на ДПХ, определена като потвърдено повишаване над изходните стойности с  $\geq 4$  точки по скалата на симптомите, остра ретенция на урина, ДПХ-свързана бъбречна недостатъчност, рецидивиращи инфекции на пикочните пътища или уросепсис, или инконтиненция. Сравнено с плацебо, лечението с финастерид, доксазозин или комбинирана терапия води до значимо намаляване на риска от клинична прогресия на ДПХ съответно с 34 ( $p=0,002$ ), 39 ( $p<0,001$ ) и 67 % ( $p<0,001$ ). По-голямата част от събитията (274 от 351), които означават прогресия на ДПХ са били потвърдени с повишение с  $\geq 4$  точки по скалата на симптомите; рискът от прогресия по скалата е бил намален с 30 (95% CI 6 до 48%), 46 (95% CI 25 до 60%), и 64% (95% CI 48 до 75%) в групите съответно с финастерид, доксазозин и комбинирано лечение, в сравнение с плацебо. При 41 от 351 случая на прогресия на ДПХ е била отчетена остра ретенция на урина; рискът от развитие на остра ретенция е бил намален с 67 ( $p=0,011$ ), 31 ( $p=0,296$ ) и 79% ( $p=0,001$ ) в групите на финастерид, доксазозин и комбинираната група в сравнение с плацебо. Значителни разлики спрямо плацебо са били установени само в групите с финастерид и комбинирана терапия.

\* дозите са индивидуални от 1 mg до 4 или 8 mg в зависимост от поносимостта за 3 седмичен период.

В това изпитване профилът на безопасност и поносимост на комбинираната терапия е бил в голяма степен подобен на профила на всяко едно от лекарствата, приемани отделно. Все пак, нежелани реакции от страна на "нервната система" и "уро-гениталната система", според системно-органната класификация са били наблюдавани по-често, когато двете лекарства са използвани в комбинация (вж. точка 4.8).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бионаличността на финастерид е приблизително 80%. Пиковите плазмени концентрации се достигат приблизително 2 часа след приемането, а абсорбцията приключва след 6-8 часа.

### Разпределение

Свързването с плазмените протеини е приблизително 93%.

Клирънсът и обемът на разпределение са приблизително 165 ml/min (70-279 ml/min) и съответно 76 l (44-96 l). При повторно приложение се наблюдава натрупване на малки количества финастерид. След дневна доза от 5 mg най-ниската стационарна концентрация на финастерид е изчислена на 8-10 nanograms/ml и остава стабилна във времето.

### Биотрансформация

Финастерид се метаболизира в черния дроб. Финастерид не повлиява в значима степен ензимната система цитохром P450. Идентифицирани са два метаболита със слаби  $5\alpha$ -редуктаза инхибиращи ефекти.

### Елиминация

Плазменият полуживот достига средно 6 часа (4-12 часа) (при мъже на възраст над 70 години: 8 часа, с граници 6-15 часа). След прилагането на радиоактивно маркиран финастерид приблизително 39% (32-46%) от дозата се екскретира с урината под формата на метаболити. На практиката в урината не се открива непроменен финастерид. Приблизително 57% (51-64%) от общата доза се екскретира с фецеса.

При пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс под 9 ml/min) не са наблюдавани промени в елиминацията на финастерид (вж. точка 4.2).

Установено е, че финастерид преминава кръвно-мозъчната бариера. Малки количества финастерид се намират в семенната течност на лекувани пациенти. При здрави



доброволци (n=69), получаващи финастерид в доза 5 mg/дневно за 6-24 седмици, концентрацията на финастерид в семенната течност варира на практика от неоткриваеми количества (<0,1 nanograms/ml) до 10,54 nanograms/ml. В едно по-ранно проучване използващо по-слабо чувствителен метод за анализ, концентрациите на финастерид в семенната течност на 16 индивида получаващи финастерид 5 mg дневно варира от неоткриваеми количества (<0,1 nanograms/ml) до 21 nanograms/ml. Следователно, базирайки се на обем на еякулата 5 ml, количеството на финастерид в спермата беше изчислено на 50- до 100-кратно по-малко от дозата на финастерид (5 micrograms), която няма ефект върху нивата на циркулиращия ДХТ (дихидротестостерон) при мъже (вж. също точка 5.3)

При пациенти с хронично бъбречно увреждане, чийто креатининов клирънс е между 9-55 ml/min разпределението на единична доза <sup>14</sup>C-финастерид не се различава от това при здравите доброволци. Свързването с плазмените протеини също не се различава при пациенти с бъбречно увреждане. Част от метаболитите, които нормално се екскретират през бъбреците беше екскретирана с фецеса. Затова изглежда, че фекалната екскреция се повишава пропорционално с понижаването на екскрецията на метаболитите с урината. Адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, които не са на хемодиализа не е необходимо.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не са показали особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Изпитванията за репродуктивна токсичност при мъжки плъхове са показали намалено тегло на простатата и семенните везикули, намалена секреция от добавъчните полови жлези и понижен индекс на фертилитет (предизвикан от основния фармакологичен ефект на финастерид). Клиничното значение на тези находки не е ясно.

Както и при другите 5 $\alpha$ -редуктазни инхибитори, при приложение на финастерид по време на гестационния период е била наблюдавана феминизация на мъжките ембриони при плъховете. Интравенозното приложение на финастерид на бременни Rhesus маймуни в дози до 800 nanograms дневно по време на целия период на ембрионалното и феталното развитие не е довело до аномалии в плодовете от мъжки пол. Тази доза е около 60-120 пъти по-висока от изчисленото количество в спермата на мъж, който приема 5 mg финастерид и чрез когото жена би могла да има контакт посредством семенна течност. В потвърждение на значението на Rhesus модела за феталното развитие при хора, пероралното приложение на финастерид 2 mg/kg дневно (системната експозиция (AUC) за маймуните беше малко по-висока (3x) отколкото при мъже, които приемат 5 mg финастерид, или приблизително 1-2 милиона пъти изчисленото количество финастерид в семенната течност) на бременни маймуни довежда до аномалии на външните полови органи при фетусите от мъжки пол. При каквито и да е дози не са наблюдавани други аномалии при мъжки фетуси, нито свързани с финастерид аномалии при женски фетуси.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Сърцевина

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Прежелатинизирано нишесте (царевично)  
Повидон К30  
Магнезиев стеарат



Натриев лаурилсулфат

Филмово покритие

OPADRY 03G20795 синьо

(хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 6000

Макрогол 400

Индигокармин алуминиев лак (E132)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

2 години.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5 Данни за опаковката**

PVC/PVDC/алуминиеви блистерни опаковки, съдържащи 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1 (болнична опаковка) 56, 60, 84, 90, 98, 100 или 120 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Бременни жени и жени, които биха могли да са бременни трябва да избягват всякакъв контакт със счупени таблетки финастерид (вж. точка 4.6).

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фармасютикълс България ЕООД

ул. "Н.В. Гогол" 15, ет. 1

1124 София

България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА / РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юли 2008

