

**КРАТКА
ХАРАКТЕРИСТИКА**

PROSCAR[®]
(finasteride, MSD)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROSCAR* 5 mg филмирани таблетки
(ПРОСКАР)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка PROSCAR съдържа 5 mg финастерид (*finasteride*) като активна съставка.

Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 106,4 mg лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Синя, филмирана таблетка, с форма на ябълка, с надпис "MSD 72" от едната страна и "PROSCAR" на другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

PROSCAR е показан за:

- Лечение и контрол на доброкачествената хиперплазия на простатата (ДХП). (PROSCAR причинява обратно развитие на уголемената простата, подобрява уринарния поток и подобрява симптомите, свързани с ДХП. Пациентите с уголемена простата са подходящи кандидати за лечение с PROSCAR).
- Предпазване от урологични усложнения като:
 - Намалява риска от остра задръжка на урината;
 - Намалява риска от хирургическа интервенция, включваща трансуретрална резекция на простата (ТУР) и простатектомия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръчаната доза е една таблетка от 5 mg дневно, която може да се приема независимо от храненията.

ДОЗИРОВКА ПРИ БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс понижен до 9 ml/min), тъй като фармакокинетичните изследвания не показват промяна в бионаличността на *finasteride*.

ДОЗИРАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ В НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ

Не се изисква коригиране на дозата, въпреки че фармакокинетичните изследвания отчитат известно намаляване на елиминирането на *finasteride* при пациенти на възраст над 70 години.

4.3. Противопоказания

PROSCAR не е предназначен за употреба при жени и деца.
PROSCAR е противопоказан в случаи на свръхчувствителност към някои от компонентите на този продукт.

* Запазена марка на MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	2904 / 03.09.08
Одобрено:	19 / 17.06.08



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

ОБЩИ

Пациентите с голям обем остатъчна урина и/или силно намален уринарен поток трябва внимателно да бъдат следени за обструктивна уропатия.

ЕФЕКТИ ВЪРХУ ОТКРИВАНЕТО НА PSA (СПЕЦИФИЧЕН ПРОСТАТЕН АНТИГЕН) И КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТАТА

Все още не е установена клинична полза от лечението с PROSCAR при пациенти с карцином на простатата. Пациенти с ДХП и високи нива на PSA са проследени в контролирани клинични проучвания чрез серийно изследване на серумното ниво на PSA и серийни биопсии на простатата. В тези проучвания за ДХП, PROSCAR не е променил степента на откриване на простатния карцином и общата честота на простатния карцином не се е различавала значително при пациенти, лекувани с PROSCAR в сравнение с тези на плацебо.

Препоръчва се ректално туширане, както и другите насочени изследвания за карцином на простатата да се извършват преди да се започне терапия с PROSCAR, както и периодично след това. Серумният специфичен простатен антиген (PSA) също така се използва за откриване на простатния карцином. Най-общо, базално ниво на PSA > 10 ng/ml (Hybritech) дава повод за продължаване на изследванията и преценяване необходимостта от извършването на биопсия; при нива на PSA между 4 и 10 ng/ml е препоръчително да се продължат изследванията. Има значително съвпадане в нивата на PSA сред мъжете с и без простатен карцином. Следователно, при мъжете с ДХП, нормалните нива на PSA не изключват наличието на простатен карцином, независимо от лечението с PROSCAR. Базални нива на PSA < 4 ng/ml не изключват наличие на простатен карцином.

PROSCAR предизвиква понижаване на серумните PSA-концентрации с приблизително 50% при пациенти с ДХП, дори и при наличие на карцином на простатата (вж. точка 4.5). Това намаляване на серумните нива на PSA при пациенти с ДХП, лекувани с PROSCAR, трябва да се има предвид при интерпретиране на PSA-данните, както и да не се изключва вероятността за наличие на простатен карцином. Това намаление е предвидимо в рамките на цялостното вариране на стойностите на PSA, въпреки че може да се променя при отделните пациенти. Анализът на PSA данните от над 3000 пациента в 4-годишното, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване PROSCAR Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS) потвърждават, че при пациенти с типични симптоми, лекувани с PROSCAR в продължение на шест месеца и повече, стойностите на PSA следва да се удвояват, за да се сравняват с нормалните граници при нелекувани мъже. Това преизчисляване на нивата на PSA запазва чувствителността и специфичността на PSA оценката и поддържа възможностите ѝ за откриване на простатния карцином.

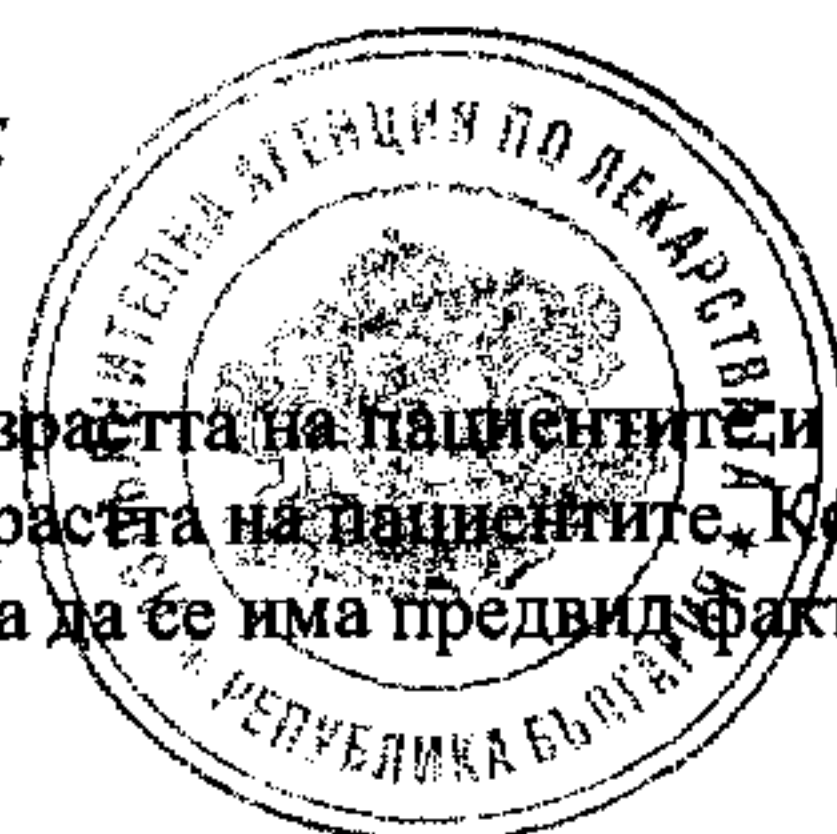
Всяко продължително повишение на PSA нивата, при пациенти, третирани с finasteride, трябва внимателно да се интерпретира, като се има предвид и лош къмплайънс към лечението с PROSCAR.

Процентът на свободния PSA (съотношението на свободния към общия PSA) не се намалява значително от PROSCAR. Съотношението на свободния към общия PSA остава постоянно, дори под въздействието на PROSCAR. Не е необходимо да се преизчислява стойността на процента свободен PSA, когато този показател се използва като средство за откриване на простатен карцином.

РЕЗУЛТАТИ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ЛАБОРАТОРНИТЕ ТЕСТОВЕ

ЕФЕКТ ВЪРХУ НИВАТА НА PSA

Серумната концентрация на PSA показва корелация с възрастта на пациентите и с размера на простатата, а размерът на простатата е в корелация с възрастта на пациентите. Когато се интерпретират лабораторните изследвания на PSA трябва да се има предвид факта, че нивата на



PSA се понижават при пациенти, лекувани с PROSCAR. При повечето пациенти се наблюдава бързо понижаване на PSA-нивота през първите месеци на лечението, след което те се стабилизират до нови базални стойности. Посттерапевтичните базални нива достигат половината от предтерапевтичната им стойност. Следователно, при пациенти с типични симптоми, лекувани с PROSCAR в продължение на шест месеца и повече, нивота на PSA трябва да се удвоят, за да бъдат сравними с нормалните граници при нелекувани мъже. За клинично тълкуване, вж. точка 4.4

УПОТРЕБА В ПЕДИАТРИЯТА

PROSCAR не е предназначен за употреба при деца.
Сигурността и ефективността при деца не е изследвана.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Не са установени лекарствени взаимодействия с клиническа важност. PROSCAR не променя значително ензимната система цитохром P450 - зависимата лекарствометаболизиращата ензимна система. Съединения, които са били проучвани при лекувани пациенти са propranolol, digoxin, glyburide, warfarin, theophylline, antipyrine, и не са открити клинически значими взаимодействия.

ДРУГА СЪПЪТСТВАЩА ТЕРАПИЯ

Въпреки че не са правени специфични изследвания за лекарствени взаимодействия, в клинични проучвания PROSCAR е употребяван едновременно с ACE-инхибитори, ацетаминофен, ацетилсалицилова киселина, алфа-блокери, бета-блокери, калциеви антагонисти, нитропрепарати, диуретици, H₂-антагонисти, инхибитори на HMG-CoA редуктазата, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), хинолони и бензодиазепини без наличие на клинически значими доказателства за неблагоприятни взаимодействия.

4.6. Бременност и кърмене

БРЕМЕННОСТ

КОНТАКТЪТ С FINASTERIDE - РИСК ЗА МЪЖКИЯ ЗАРОДИЩ

Жени, които са или може потенциално да бъдат бременни, не трябва да имат контакт със смачкани или счупени таблетки PROSCAR, защото е възможна абсорбция на finasteride с последващ потенциален риск за мъжкия фетус (вж. БРЕМЕННОСТ). Таблетките PROSCAR са обвити и предпазват от контакт с активната съставка при нормално боравене с тях, стига само да не бъдат чупени или смачквани.

Малки количества финастерид са открити в семенната течност на индивиди приемачи финастерид 5 mg/ дневно. Не е известно дали мъжкия фетус може да бъде неблагоприятно повлиян ако неговата майка е изложена на семенна течност на пациент лекуван с финастерид. Когато интимния партньор на пациента е или може да е бременна, се препоръчва на пациента да минимизира експозицията на партньора си към семенна течност.

КЪРМАЧКИ

PROSCAR не е предназначен за употреба при жени.
Не е известно, дали finasteride се екскретира в човешкото мляко.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма сведения, които да предполагат, че PROSCAR се отразява върху възможността за шофиране или използване на машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции



PROSCAR е добре поносим.

В PLESS, 1524 пациента, лекувани с PROSCAR 5mg дневно и 1516 пациента, лекувани с плацебо, са оценени по отношение на безопасността на препарата за период над 4 години. 4.9% (74 пациента) са прекъснали лечението, в резултат на нежелани реакции, свързани с PROSCAR, в сравнение с 3.3% (50 пациента), лекувани с плацебо. 3.7% (57 пациента) на лечение с PROSCAR и 2.1% (32 пациента) на лечение с плацебо са прекъснали лечението в резултат на нежелани реакции, свързани със сексуалната функция, които са най-често докладваните нежелани реакции.

Единствените клинични нежелани реакции, считани от изследователите за възможно, вероятно, или дефинитивно свързани с лекарството и за които разликата в честотата между PROSCAR и плацебо е $\geq 1\%$ за 4 годишния период на проучването, са тези, свързани със сексуалната функция, оплаквания от страна на гърдите и обрив. През първата година от проучването, импотентност е докладвана в 8.1% от пациентите на лечение с PROSCAR срещу 3.7% от тези на плацебо: намалено либидо е докладвано в 6.4% срещу 3.4%, и разстройство в еякулацията в 0.8% срещу 0.1%, респективно. През 2-4 година от проучването, няма значителна разлика в честотата на тези три ефекта между двете групи на лечение. Сборната честота през 2-4 година от проучването е следната: импотенция (5.1% при лечение с PROSCAR, 5.1% при лечение с плацебо); намалено либидо (2.6%, 2.6%); и смущения в еякулацията (0.2%, 0.1%). През първата година от проучването е докладвано намалено количество на еякулата в 3.7% и 0.8% от пациентите съответно на PROSCAR и на плацебо; през 2-4 година от проучването сборната честота е 1.5% при лечение с PROSCAR и 0.5% при лечение с плацебо. През първата година също така са докладвани уголемяване на гърдите (0.5%, 0.1%), напрежение в гърдите (0.4%, 0.1%) и обрив (0.5%, 0.2%). През 2-4 година от проучването, сборната честота е следната: уголемяване на гърдите (1.8%, 1.1%); напрежение в гърдите (0.7%, 0.3%); и обрив (0.5%, 0.1%). Профилът на нежеланите лекарствени реакции в едногодишни, плацебо-контролирани, фаза III проучвания и техните петгодишни продължения, включващи 853 пациента, лекувани в продължение на 5-6 години, е подобен на този, докладван през 2-4 година на PLESS. Няма данни за увеличаване на нежеланите лекарствени реакции при увеличена продължителност на лечението с PROSCAR. Случаите на нови лекарствено-свързани сексуални нежеланите лекарствени реакции са намалели при продължаване на лечението.

ДРУГИ ДЪЛГОСРОЧНИ ДАННИ

В 7-годишно, плацебо контролирано проучване, включващо 18 882 здрави мъже, от които 9060 са имали тънкоиглена простатна биопсия за анализ, простатен карцином е установен при 803 (18.4%) от мъжете, получавали PROSCAR, и при 1147 (24.4%) от мъжете, получавали плацебо. В групата с PROSCAR, 280 (6.4%) от мъжете са имали простатен карцином с Gleason скор 7-10, установен при тънкоиглена простатна биопсия, спрямо 237 (5.1%) от мъжете в плацебо групата. Допълнителните анализи предполагат, че увеличеният дял на нискодиференциран карцином на простатата може да бъде обяснен с ефекта на PROSCAR върху обема на жлезата, и свързаните с това различни условия при взимането на материал за хистологично изследване и диагностициране на тумора. От общия брой случаи на простатен карцином, диагностицирани в това проучване, 98% са класифицирани като интракапсуларни (клиничен стадий T1 или T2) при диагностицирането. Връзката между дълготрайната употреба на PROSCAR и тумори с Gleason скор между 7 и 10 е неизвестна.

ПОСТ-МАРКЕТИНГОВ ОПИТ

Има съобщения за следните нежелани реакции, след пускане на медикамента в продажба:

- реакции на свръхчувствителност, включващи пруритус, уртикария и подуване на устните и лицето.
- болка в тестисите.

РЕЗУЛТАТИ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ/ЛАБОРАТОРНИТЕ ТЕСТОВЕ



Когато се интерпретират резултатите от лабораторните тестове, трябва да се има предвид факта, че нивата на PSA са намалени при пациенти лекувани с PROSCAR (вж. точка 4.4).

Не са наблюдавани други разлики в стандартните лабораторни параметри между пациентите, лекувани с PROSCAR и тези, получаващи плацебо.

4.9. Предозиране

Пациенти, получавали единични дози PROSCAR до 400 mg и многократни дози PROSCAR до 80 mg/дневно в продължение на три месеца не са показали странични ефекти. Не се изисква никакво специфично лечение при предозиране на PROSCAR.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тестостерон-5-алфа редуктазата
АТС код: G04CB01

Доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) настъпва при болшенството мъже на възраст над 50 години и болестността от ДПХ нараства с възрастта. Епидемиологични проучвания внушават, че уголемяването на простатната жлеза е свързано с трикратно увеличаване на риска от остра задръжка на урината и простатна хирургия. Мъжете с уголемени простати са също така 3 пъти по-застрашени от изява на умерени до тежки уринарни симптоми или от намаляване на уринарния поток, отколкото мъжете с по-малки простати.

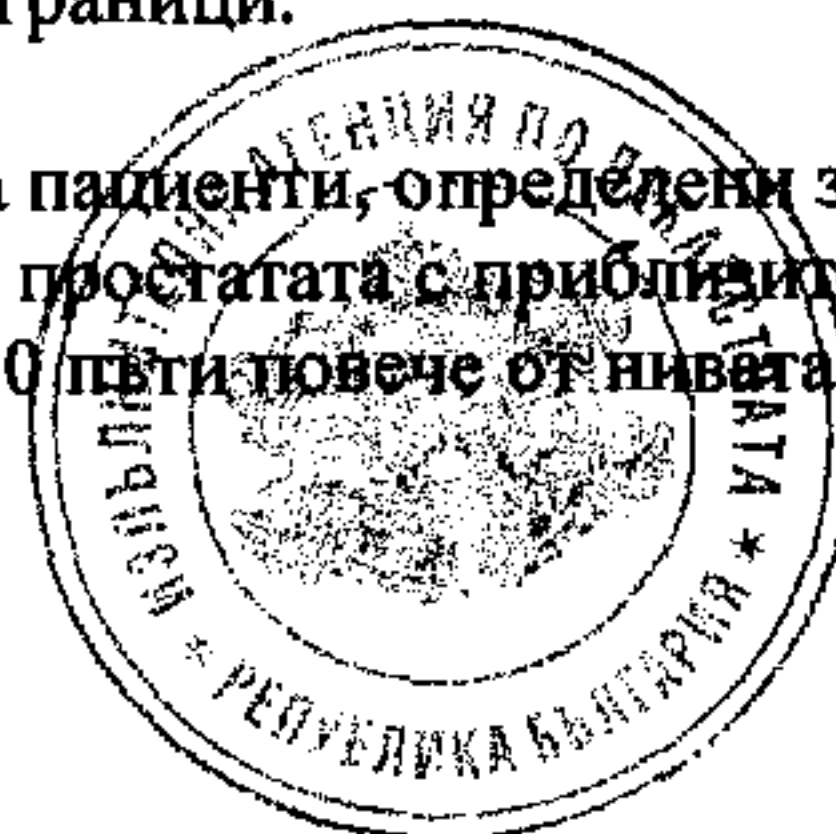
Развитието и увеличаването на простатната жлеза и последващата ДХП са зависими от превръщането на тестостерона в по-активния андроген дихидротестостерон (ДХТ) вътре в простата. Тестостеронът, секретирани от тестикулите и надбъбречните жлези, се превръща бързо в ДХТ чрез Тип II 5 α -редуктазата, предимно в простатната жлеза, черния дроб и кожата, в които тъкани след това се свързва предимно с клетъчните ядра.

Finasteride е конкурентен инхибитор на човешката Тип II 5 α -редуктаза, с която бавно формира устойчив ензимен комплекс. Разграждането на този комплекс е изключително бавен процес ($t_{1/2}$ ~ 30 дни). *In vitro* и *in vivo*, finasteride показва, че е специфичен инхибитор на Тип II 5 α -редуктазата и няма афинитет към андрогенния рецептор.

Единична доза от 5 mg finasteride предизвика бърза редукция в серумната концентрация на ДХТ, като най-силен ефект се наблюдавал след 8 часа. Докато плазменото ниво на finasteride варира в продължение на 24 часа, нивото на серумния ДХТ остава непроменено през този период, което показва, че плазмените концентрации на лекарството не корелират директно с плазмените концентрации на ДХТ.

При пациенти с ДХП, даваният в продължение на 4 години, в доза от 5 mg дневно finasteride редуцира концентрациите на циркулиращия ДХТ приблизително със 70% и е свързан с умерено намаляване на простатния обем с приблизително 20%. Освен това, PSA бе редуциран с около 50% от измереното изходно ниво, което предполага намаляване растежа на простатните епителни клетки. Супресията на ДХТ и регресията на хиперпластичната простата и съпътстващото намаление на PSA нивата се запазиха при изследвания, продължили до 4 години. По време на последните, нивата на циркулиращия тестостерон се увеличиха с приблизително 10-20%, но се запазиха във физиологичните граници.

Когато PROSCAR беше даван в продължение на 7-10 дни на пациенти, определени за простатектомия, лекарството причини намаляване на ДХТ в простатата с приблизително 80%. Концентрациите на тестостерон в простатата се увеличиха 10 пъти повече от нивата преди лечението.



При здрави доброволци, третирани с PROSCAR в продължение на 14 дни, прекъсването на терапията резултира във връщане на стойностите на ДХТ за около 2 седмици на нивото им отпреди лечението. При пациенти, лекувани три месеца, обемът на простатата, който намалява с приблизително 20%, достига близо до първоначалното ниво след около 3 месеца след спиране на терапията.

Сравнен с плацебо, finasteride няма ефект върху нивата на циркулиращия кортизол, естрадиол, пролактин, тироид-стимулиращия хормон или тироксин. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху плазмения липиден профил (т.е. общ холестерол, липопротеини с ниска плътност, липопротеини с висока плътност и триглицериди) или върху костната минерална плътност. Увеличение с приблизително 15% на лутенизиращия хормон (ЛХ) и 9% на фоликуло-стимулиращия хормон (ФСХ) е наблюдавано при пациенти, лекувани 12 месеца; тези нива, обаче, не надхвърлят физиологичните граници. Стимулираните от гонадотропин-рилизинг хормон (ГОХ) ЛХ и ФСХ, не променят нивата си, което показва, че регулаторният контрол на хипофизно-тестикуларната ос, не е засегнат. 24-седмично лечение с PROSCAR, целящо да определи параметрите на семенната течност при здрави доброволци от мъжки пол, не разкрива клинично значим ефект върху концентрацията, подвижността, морфологията или рН на семенната течност. Наблюдава се средно намаляване на обема на еякулата с 0.6мл, като заедно с това намалява общото количество на спермата в еякулата. Тези параметри остават в нормални граници, и претърпяват обратно развитие след спиране на терапията.

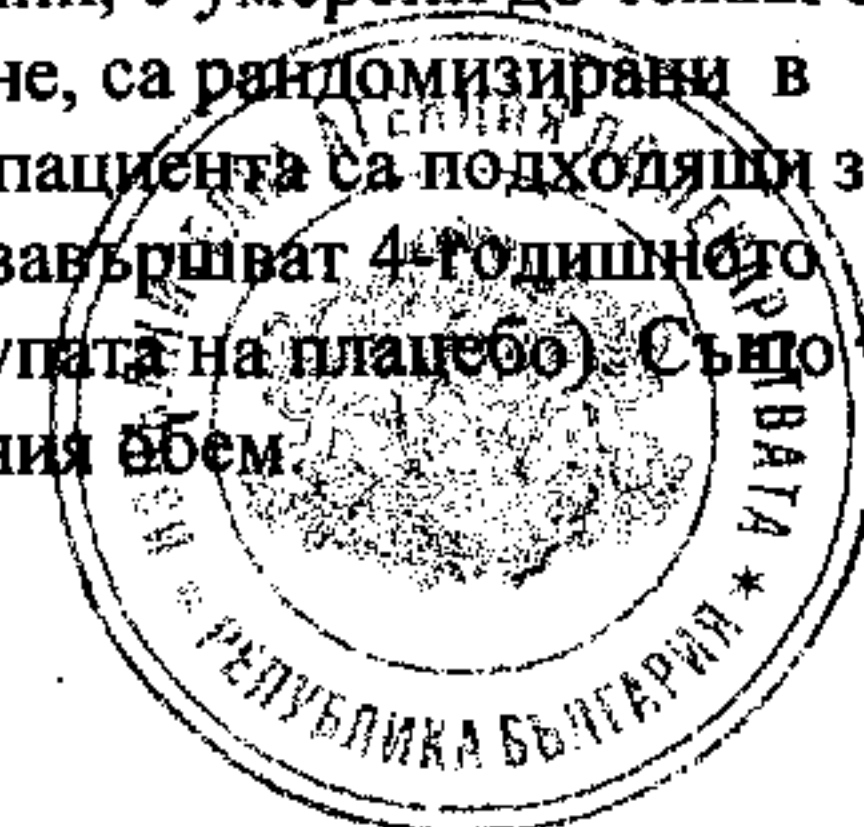
Finasteride показва, че инхибира C_{19} и C_{21} стероидния метаболизъм, а оттук изглежда инхибиращ ефект както върху чернодробното, така и върху периферното действие на Тип II 5α -редуктазната активност. Значително са били редуцирани и серумните метаболити на ДХТ-андростенедиол глюкоронид и андростерон глюкоронид. Този метаболитен модел е подобен на наблюдавания при индивиди с генетичен недостиг на Тип II 5α -редуктаза, които имат подчертано ниски нива на ДХТ и малка простата, и не развиват ДХП. Тези индивиди имат вродени урогенитални дефекти и биохимични аномалности, но нямат други клинично значими увреждания, причинени от недостига на Тип II 5α -редуктаза.

КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

Данните от проучванията, описани по-долу, показващи намален риск от остра задръжка на урината и хирургична намеса, подобряване на симптомите, свързани с ДХП, увеличена скорост на максималния уринарен поток, и намаляване на простатния обем, внушават, че PROSCAR води до обратно развитие на ДХП при мъже с уголемена простата.

PROSCAR 5mg/дневно първоначално е оценен при пациенти със симптоми на ДХП и уголемена простата чрез ректално туширане в две едногодишни, плацебо-контролирани, рандомизирани, двойно-слепи, фаза III проучвания и техните 5-годишни отворени продължения. От 536 пациента, първоначално рандомизирани на лечение с PROSCAR 5mg/дневно, 234 завършиха допълнителните 5 години от терапията и бяха подходящи за анализ. Параметрите за ефикасност на лечението бяха скоростта на симптомите, скоростта на максималния уринарен поток, и простатния обем.

PROSCAR е оценен по-нататък в PROSCAR Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS), двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, 4-годишно многоцентрово проучване. В това проучване е оценен ефекта от лечението с PROSCAR 5mg/дневно върху симптомите на ДХП и свързаните с нея урологични усложнения (хирургична намеса, като трансуретрална резекция на простатата и простатектомия, или остра задръжка на урината, изискваща катетеризация). 3040 пациента на възраст между 45 и 78 години, с умерени до тежки симптоми на ДХП и уголемена простата на базата на ректално туширане, са рандомизирани в проучването (1524 на finasteride, 1516 на плацебо) като 3016 пациента са подходящи за оценка по отношение на ефикасността на лечението. 1883 пациента завършват 4-годишното проучване (1000 от групата на лечение с finasteride, 883 от групата на плацебо). Също така са оценени максималната скорост на уринарен поток и простатния обем.

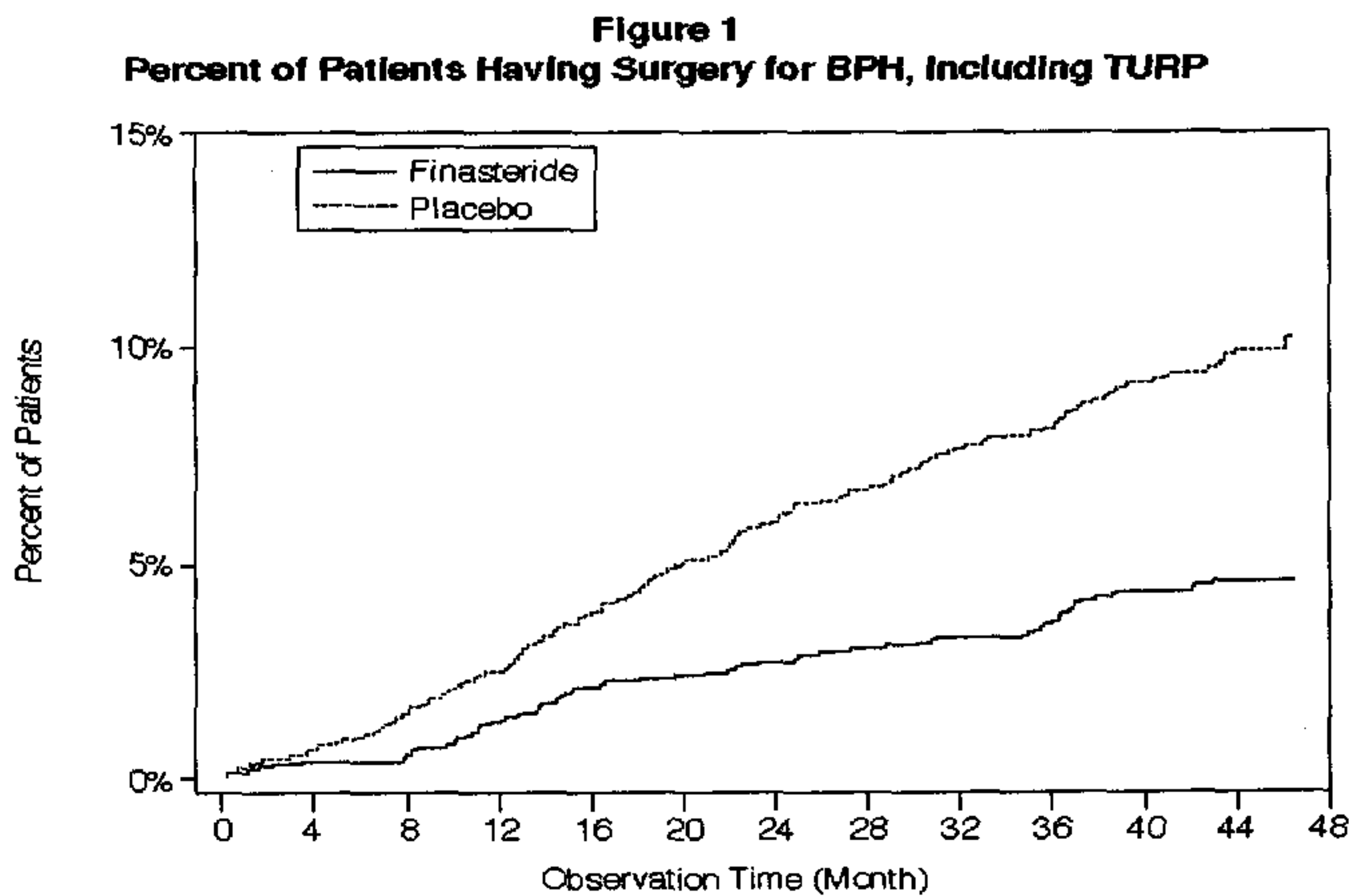


ЕФЕКТ ВЪРХУ ОСТРАТА ЗАДРЪЖКА НА УРИНАТА И НУЖДТА ОТ ХИРУРГИЧНА НАМЕСА

В 4-годишното проучване PLESS, хирургична намеса или остра задръжка на урината, изискваща катетеризация, настъпва в 13.2% от пациентите на лечение с плацебо, в сравнение с 6.6% от пациентите на лечение с PROSCAR, което представлява намаляване на риска от хирургична намеса или остра задръжка на урината с 51% за период от 4 години. PROSCAR намалява риска от хирургична намеса с 55% (10.1% за плацебо срещу 4.6% за PROSCAR) и намалява риска от остра задръжка на урината с 57% (6.7% за плацебо срещу 2.8% за PROSCAR). Намаляването на риска между двете групи се е проявило още при първата оценка (4 месец) и е продължило през 4-годишния период на проучването. (вж фигура 1 и 2.) Таблица 1 по-долу показва честотата на настъпване и намаляване на риска от урологични усложнения по време на проучването.

Фигура 1

Процент на пациентите, преживели хирургична намеса по повод на ДХП, включваща ТУР



Фигура 2

Процент на пациентите, развили остра задръжка на урината (спонтанна или преципитирана)



Figure 2
Percent of Patients Developing Acute Urinary Retention
(Spontaneous and Precipitated)

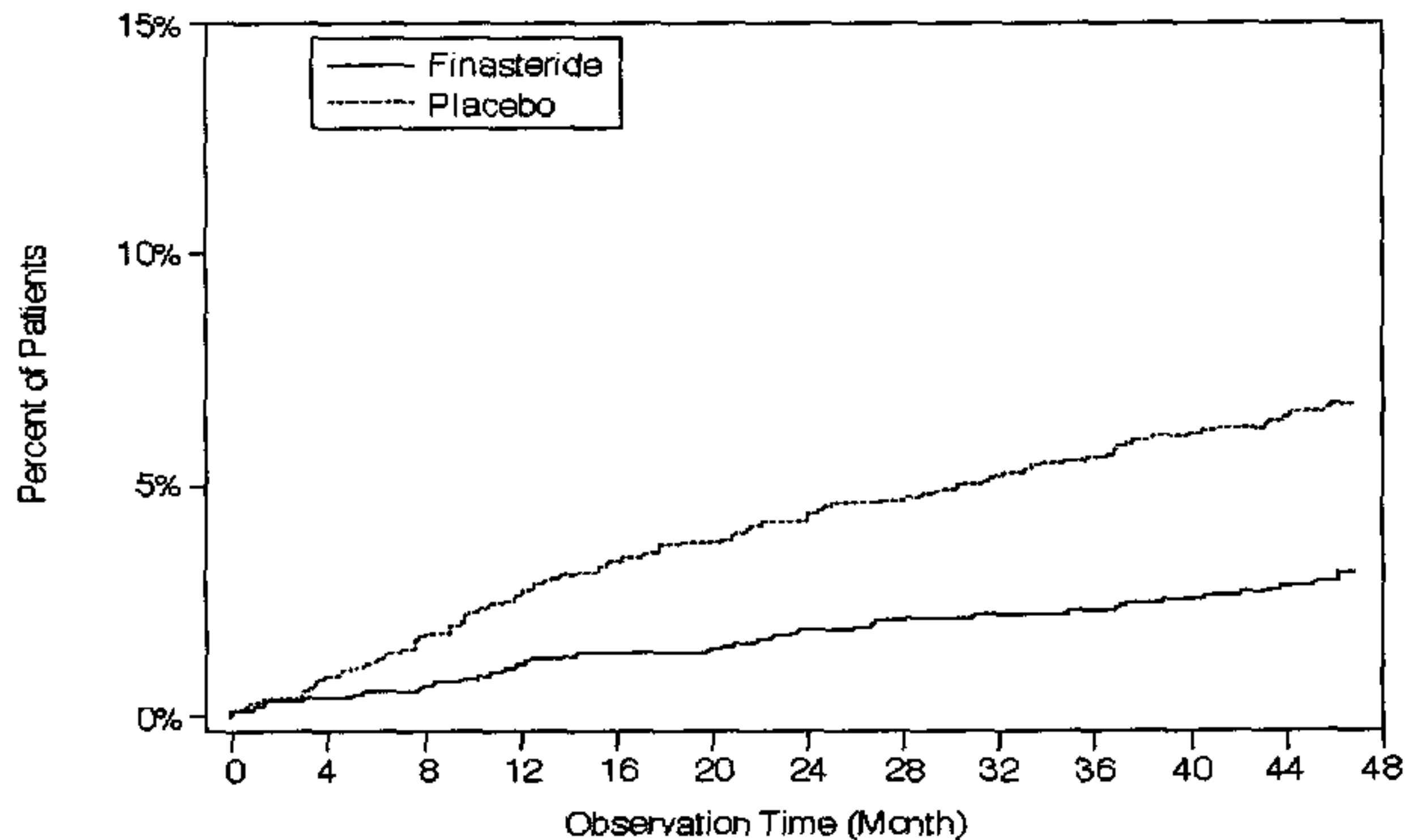


Таблица 1

ЧЕСТОТА НА УРОЛОГИЧНИТЕ ИНЦИДЕНТИ И НАМАЛЕНИЕ НА РИСКА ЗА ПЕРИОД ОТ 4 ГОДИНИ			
Урологични инциденти	Процент пациенти		Намаление на риска
	Плацебо (n = 1503)	Finasteride 5 mg (n = 1513)	
Оперативна интервенция или остра задръжка на урината	13.2%	6.6%	51%*
Оперативна интервенция [†]	10.1%	4.6%	55%*
ТУРП	8.3%	4.2%	49%*
Остра задръжка на урината	6.6%	2.8%	57%*

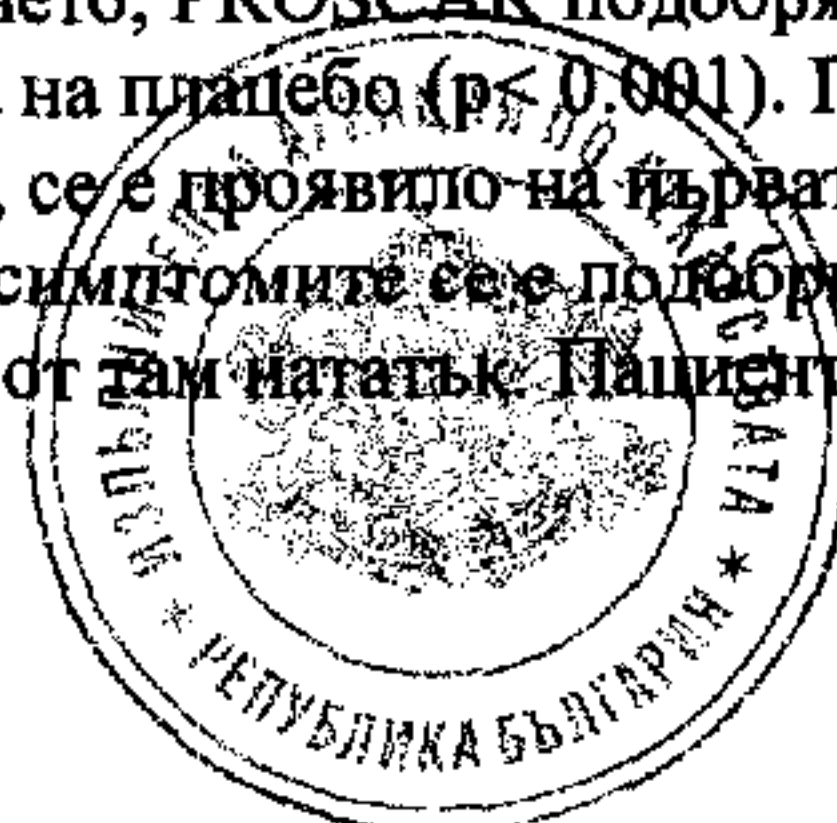
[†] Оперативна интервенция свързана ДХП

* p<0.001

ЕФЕКТ ВЪРХУ СИМПТОМАТИЧНИЯ СКОР

В двете едногодишни, фаза III проучвания, средният скор на всички симптоми е намалял рано в сравнение с изходното ниво - през втората седмица на лечението. В сравнение с плацебо, значително подобряване на симптомите е наблюдавано до 7 и 10 месец на тези проучвания. Въпреки ранното подобряване на уринарните симптоми, наблюдавано при някои пациенти, били са необходими терапевтични опити в продължение най-малко на 6 месеца, за да се оцени дали се постига благоприятен отговор по отношение на облекчаване на симптомите. Подобриенето на симптомите, свързани с ДХП, се поддържа по време на първата година и през следващите 5 години продължение на проучванията.

Пациентите в 4-годишното проучване PLESS са имали умерени до тежки симптоми на изходно ниво (средно приблизително 15 точки на базата на 0-34 точкова скала). При пациентите, останали на лечение в продължение на 4 години от проучването, PROSCAR подобрява скората на симптомите с 3.3 точки, в сравнение с 1.3 точки при групата на плацебо (p<0.001). Подобриенето в скората на симптомите при пациенти, лекувани с PROSCAR, се е проявило на първата година и това подобриенето е продължило до 4-тата година. Скорът на симптомите се е подобрил при пациентите на плацебо през първата година, но се е влошил от там нататък. Пациенти с



умерени до тежки симптоми преди терапията, са имали тенденция за най-голямо подобрене в скоростта на симптомите.

ЕФЕКТ ВЪРХУ МАКСИМАЛНАТА СКОРОСТ НА УРИННИЯ ПОТОК

В двете 1-годишни, фаза III проучвания, до втората седмица максималната скорост на уринния поток значително се е увеличила в сравнение с изходното ниво. В сравнение с плацебо, значително увеличаване на максималната скорост на уринния поток е наблюдавано през 4 и 7 месец на тези проучвания. Този ефект се поддържа през първата година и по време на допълнителните 5 години на продължение на проучванията.

В 4-годишното проучване PLESS, по отношение на максималната скорост на уринния поток, до 4 месец вече е имало ясно разграничаване между групите на лечение в полза на PROSCAR, което се поддържа по време на цялото проучване. Средната максимална скорост на уринния поток на изходно ниво е приблизително 11 mL/sec и в двете групи на лечение. При пациентите, които са останали на лечение по време на проучването и имат данни за уринния поток, подходящи за анализ, PROSCAR увеличава максималната скорост на уринния поток до 1.9 mL/sec в сравнение с 0.2 mL/sec при групата на плацебо.

ЕФЕКТ ВЪРХУ ПРОСТАТНИЯ ОБЕМ

В двете 1-годишни, фаза III проучвания, средният обем на простатата на изходно ниво варира между 40-50 кубични сантиметра. И в двете проучвания, простатния обем е значително намален в сравнение с изходното ниво и плацебо при първата оценка (3 месец). Този ефект се поддържа по време на първата година и през допълнителните 5 години на продължение на проучванията.

В 4-годишното проучване PLESS, простатния обем е оценяван годишно чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) в подгрупа от пациенти (n=284). При пациенти на лечение с PROSCAR, простатния обем е намален в сравнение както с изходното ниво, така и с плацебо, през цялата продължителност на 4-годишното проучване. При пациентите в подгрупата, оценявана с ЯМР, и останала на лечение по време на цялото проучване, PROSCAR намалява простатния обем с 17.9% (от 55.9 кубични сантиметра преди лечението до 45.8 кубични сантиметра на 4 година) в сравнение с увеличаване на простатата при групата на плацебо с 14.1% (от 51.3 кубични сантиметра до 58.5 кубични сантиметра; p<0.001).

ПРОСТАТНИЯТ ОБЕМ КАТО ПРОГНОСТИЧЕН ФАКТОР НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ОТГОВОР

Мета-анализът, обобщаващ 1-годишните данни от седем двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с подобен дизайн, включващи 4491 пациента със симптомна ДХП, показват, че при пациенти, лекувани с PROSCAR, величината на отговора по отношение на симптомите и степента на подобрене на максималната скорост на уринния поток са по-големи при пациенти с уголемена простата (приблизително 40 кубически сантиметра и по-големи) в началото на проучването.

ДОПЪЛНИТЕЛНИ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Уродинамичният ефект на finasteride при лечение на обструкция на отвора на пикочния канал, дължаща се на ДХП, беше определен чрез инвазивни техники в 24-седмично, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изследване при 36 пациента с умерени до тежки симптоми на уринарна обструкция и с максимална скорост на уринния поток по-малка от 15 mL/sec. Намаляване на обструкцията, доказано от значително подобрене в детрузорното налягане и увеличеното средно ниво на уриниране, бе демонстрирано при пациенти, лекувани с 5 mg PROSCAR, сравнено с плацебо.

Ефектът на finasteride върху обема на периферната и периуретралната зона на простатата при 20 мъже с ДХП беше определен чрез ЯМР в едногодишно, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване. Пациентите, лекувани с PROSCAR, но не и тези, лекувани с плацебо, претърпяха значимо намаляване [11.5 ± 3.2 cc (SE)] в цялостния размер на жлезата, основно дължащо се на намаляване [6.2 ± 3cc] в големината на периуретралната и зона. Докладното периуретралната зона е отговорна за обструкцията на изтичането. Това намаляване може да



обясни благоприятния клиничен отговор, наблюдаван при тези пациенти. Информацията от наскоро приключило 7-годишно плацебо-контролирано проучване, включващо 18,882 мъже \geq 55 годишна възраст, без установени изменения при преглед чрез ректално туширане и PSA \leq 3.0 ng/ml, може да бъде сравнима с тази при мъже лекувани с PROSCAR за ДХП. В края на проучването, са били събрани за анализ данните от тънкоиглена простатна биопсия при 9060 мъже. В това проучване, простатен карцином е бил установен при 803 (18,4 %) мъже приемащи PROSCAR и при 1147 (24,4 %) мъже приемащи плацебо (вж. точка 4.8). PROSCAR не е показан за намаляване риска от развитие на простатен карцином.

5.2. Фармакокинетични свойства

След приложението на орална доза от ^{14}C -finasteride при мъже, 39% от нея се отдели чрез урината под формата на метаболити (практически нямаше отделено непроменено лекарство), а 57% от общата доза се отдели чрез екскрементите. При това изследване, бяха идентифицирани 2 метаболита на finasteride, които притежават само малка част от 5α -редуктаза-инхибиращото действие на finasteride.

В сравнение с интравенозната референтна доза, оралната бионаличност на finasteride е приблизително 80%. Бионаличността не се влияе от храната. Максималните плазмени концентрации на finasteride се достигат приблизително 2 часа след приложението, а пълната абсорбция - след 6 до 8 часа. Finasteride показва средно 6-часов елиминационен полуживот от плазмата. Свързването с белтъците е приблизително 93 %. Плазменият клирънс и обемът на разпределение на finasteride са съответно приблизително 165 mL/min и 76 l.

Изследване с многократни дозировки е показало бавна акумулация на малки количества finasteride с течение на времето. След дневна доза от 5 mg, устойчивото равновесие е изчислено на 8-10 ng/mL, което не се промени с времето.

При по-възрастните, нивото на елиминиране на finasteride е намалено в известна степен. С увеличаване на възрастта, полуживотът се удължава от средния полуживот от, приблизително, 6 часа при мъже на възраст 18-60 години, до 8 часа при мъже, по-възрастни от 70 години. Тези открития не са клинично значими, следователно, няма основание за редуциране на дозата.

При пациенти с хронично бъбречно увреждане, чиито креатининов клирънс варира от 9 до 55 mL/min, отделянето на единична доза ^{14}C -finasteride не е различно от това при здрави доброволци. Протеиновото свързване също не се различава при пациентите с бъбречно увреждане. Част от метаболитите, които по принцип се отделят чрез бъбрека, се отделили чрез екскрементите. Следователно, изглежда че фекалната екскреция се увеличава пропорционално на намаляването на уринарната екскреция на метаболити. Коригиране на дозата не е необходимо при пациенти с бъбречно увреждане, които не са на диализа.

Finasteride е бил открит в цереброспиналната течност (ЦСТ) на пациенти, подложени на 7-10-дневно лечение с finasteride, но лекарството не показва преференциално концентриране в ЦСТ. Finasteride бил открит също и в семенната течност на мъже, приемащи 5 mg дневно PROSCAR. Количеството finasteride в семенната течност било 50 до 100 пъти по малко от онази доза finasteride (5 μg), която не е повлиявала върху нивата на циркулиращия ДХТ при възрастни мъже (вж. точка 5.3).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Оралната LD₅₀ на finasteride, при мъжки и женски мишки, е приблизително 500mg/kg. Оралната LD₅₀ на finasteride при женски и мъжки плъхове е около 400 и 1000mg/kg, респективно.

КАРЦИНОГЕНЕЗА И МУТАГЕНЕЗА

В продължение на 24-месечно изследване, не е забелязано доказателство за туморогенен ефект при плъхове, приемащи finasteride в дози до 320mg/kg дневно (3200 пъти повече от препоръчаната човешка доза от 5mg дневно).



По време на 19-месечно изследване за карциногенност при мишки, статистически значимо ($p \leq 0.05$) увеличение на инциденти на тестикуларен аденом на клетките на Лайдиг, е наблюдавано при доза от 250 mg/kg дневно (2500 пъти повече от препоръчаната човешка доза от 5mg дневно); няма аденоми при мишки, на които са дадени 2.5 или 25 mg/kg дневно (съответно 25 и 250 пъти повече от препоръчаната човешка доза от 5mg дневно).

Увеличение на инцидентите на хиперплазия на клетките на Лайдиг се наблюдава при 25mg/kg доза дневно за мишки и ≥ 40 mg/kg дневно - за плъхове (съответно 250 и ≥ 400 пъти повече от препоръчаната човешка доза от 5mg дневно). Позитивна корелация между пролиферативните промени в клетките на Лайдиг и увеличаване нивата на серумния лутеинизиращ хормон (ЛХ) (2-3 пъти над контролите) се появява и при двата вида гризачи, третирани с високи дози finasteride. Това предполага, че промените в клетките на Лайдиг са вторични от повишените нива на серумния ЛХ и не се дължат на директното действие на finasteride.

Не са забелязани промени в клетките на Лайдиг, свързани с лекарството, нито при плъхове, нито при кучета, третирани една година с finasteride в дози от 20mg/kg/дневно и 45mg/kg/дневно (съответно 200 и 450 пъти препоръчаната човешка доза от 5mg дневно) нито при мишки, третирани 19 месеца с доза от 2.5 mg/kg/дневно (25 пъти препоръчаната човешка доза от 5mg дневно).

Няма доказателство за мутагенен ефект при *in vitro* изследване на бактериална мутагенеза, изследване на мутагенеза при клетка от бозайник и при *in vitro* изследване в алкална среда. При *in vitro* изследване на хромозомните аберации, се наблюдава известното им покачване, когато яйчникови клетки на Китайски хамстер са третирани с високи концентрации (450-550 μ mol) finasteride. Тези концентрации отговарят на 4000-5000 пъти най-високите плазмени нива при човек, взел обща доза 5 mg. Освен това, концентрациите (450-550 μ mol), използвани при *in vitro* изследванията, са непостижими в биологична система. В *in vivo* изследване на хромозомните аберации при мишки, не е наблюдавано увеличение на свързаните с третирането с finasteride аберации, при третиране с максималната поносима доза (250 mg/kg дневно; 2500 пъти препоръчаната човешка доза от 5mg дневно).

ИЗСЛЕДВАНИЯ ВЪРХУ РЕПРОДУКТИВНОСТТА

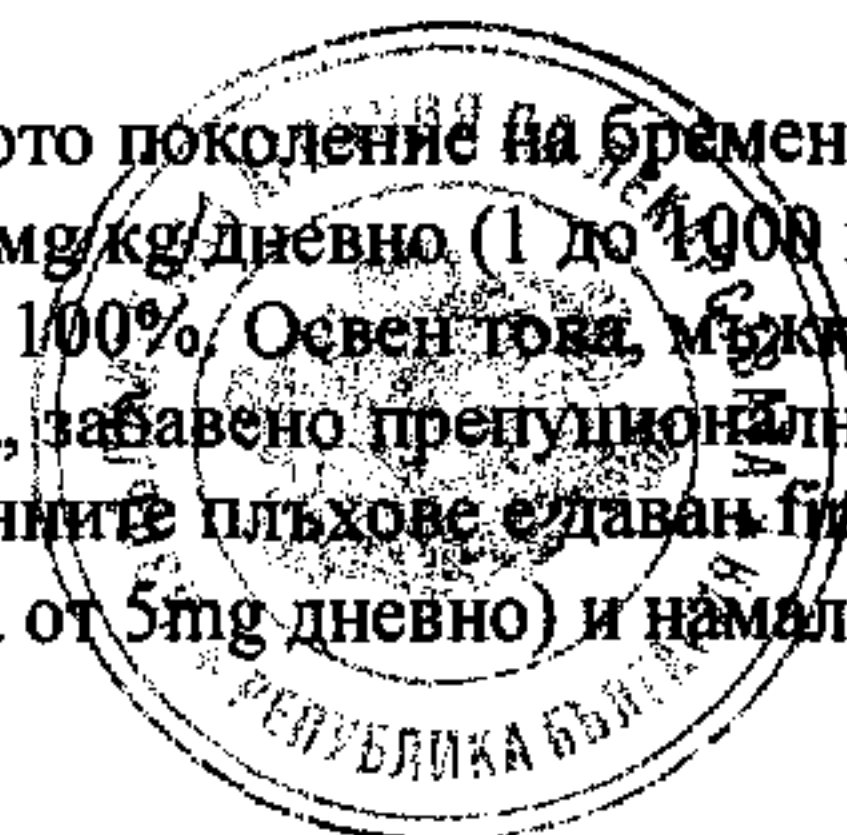
При третирането на полово зрели зайци с 80 mg/kg/дневно finasteride (800 пъти препоръчаната човешка доза от 5mg дневно) за период до 12 седмици, не е забелязано отражение върху фертилитета, количеството сперма и обема на еякулата.

При полово зрели мъжки плъхове, третирани със същата доза finasteride, няма значими ефекти върху фертилитета след 6- или 12-седмично третиране; когато, обаче, то е продължено до 24 или 30 седмици, се наблюдава значително намаляване на фертилитета и оплодителните способности, както и свързаното с тях значително намаляване теглото на семенните каналчета и простатата. Всички тези ефекти са обратими до 6 седмици след спиране на третирането.

Намаляване фертилитета на плъхове, третирани с finasteride, е вторично на неговото отражение върху вторичните полови органи (простата и семенни мехурчета), изразено в невъзможността за формиране на семенна запушалка (seminal plug). Последната е важна за нормалния фертилитет при плъховете, но няма отношение към човека, при който не се формират копулаторни запушалки (copulatory plugs). Не се наблюдава, свързано с лечението, отражение върху тестикулите и способностите за чифтосване на плъхове и зайци.

ИЗСЛЕДВАНИЯ ВЪРХУ РАЗВИТИЕТО

Доза-зависимо развитие на хипоспадия се наблюдава при мъжкото поколение на бременни плъхове, приемали finasteride в дози от 100 μ g/kg/дневно до 100 mg/kg/дневно (1 до 1000 пъти препоръчаната човешка доза от 5mg дневно) в степен от 3.6 до 100%. Освен това, мъжкото поколение е с намалено тегло на семенните канали и простатата, забавено репродуктивно разделяне, преходно развитие на гърдни зърна, когато на бременните плъхове е даван finasteride в дози ≥ 30 μ g/kg/дневно ($\geq 30\%$ от препоръчаната човешка доза от 5mg дневно) и намалено



аногенитално пространство при *finasteride*, даван в дози ≥ 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{дневно}$ ($\geq 3\%$ препоръчаната човешка доза от 5mg дневно). Оказва се, че критичният период, през който могат да се получат тези ефекти, за плъховете е 16-17-ия ден на бременността.

Гореописаните промени са очаквани фармакологични ефекти на Тип II 5 α - редуктаза-инхибиторите. Много от промените, напр. хипоспадията, наблюдавани при мъжки плъхове, изложени *in utero* на *finasteride*, са подобни на тези при бебета от мъжки пол с генетичен недостиг на Тип II 5 α - редуктаза. Не са наблюдавани въздействия върху женското поколение, изложено *in utero* на каквато и да е доза *finasteride*.

Даването на *finasteride* на плъхове по време на късната бременност и периода на кърмене води до слабо намаление на фертилитета на първото мъжко поколение (3 mg/kg/дневно; 30 пъти препоръчаната човешка доза от 5mg дневно). Не се наблюдават абнормни в развитието на първото мъжко и женско поколение, родени от зрели, третирани с *finasteride* мъжки плъхове (80 mg/kg/дневно; 800 пъти препоръчаната човешка доза от 5mg дневно) и нетретирани женски.

Никакво доказателство за малформации не се наблюдава при фетуси на зайци, изложени *in utero* на *finasteride* от 6-ия до 18-ия ден на бременността, при дози до 100 mg/kg/дневно (1000 пъти препоръчаната човешка доза от 5mg дневно).

In utero ефектите на изложени на *finasteride* по време на периода на ембрионалното и фетално развитие, са оценени при резус маймуни (гестационни дни 20 - 100), вид много по близък до човешкото развитие, отколкото плъховете или зайците. Интравенозното приложение на *finasteride* на бременни маймуни в дози от 800 ng/дневно (най-малко 60 до 120 пъти повече от най-високото пресметнато ниво на експозиция на бременни жени към *finasteride* от семенната течност на мъже, взимащи 5mg дневно) не води до аномалности в мъжките фетуси. В потвърждение на уместността на резус модела за човешкото фетално развитие, оралното приложение на много висока доза *finasteride* (2mg/kg/дневно; 20 пъти препоръчаната човешка доза от 5mg дневно или приблизително 1-2 милиона пъти най-високото пресметнато ниво на експозиция към *finasteride* от семенната течност на мъже, взимащи 5mg дневно) на бременни маймуни, води до външни генитални аномалии в мъжки фетуси. Други аномалии не са открити в мъжки фетуси и при всички дози не са открити аномалии в женски фетуси, свързани с *finasteride*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
 Нишесте, прежелатинизирано
 Натриев нишестен глюколат
 Магнезиев стеарат
 Натриев докузат
 Микрокристална целулоза
 Жълт железен оксид

Филмово покритие:

Метилхидроксипропилцелулоза
 Хидроксипропил целулоза
 Титанов диоксид
 Индигокармин

6.2. Несъвместимости



Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Съхранява се при температура под 30° С. Да се пази от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Първична опаковка -	блистер с една,непрозрачна PVC/PE/PVDC и една Alu страна
Вторична опаковка -	картонена кутия

Предлагат се опаковки, които съдържат 14 и 28 таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Жени, които са или може потенциално да бъдат бременни, не трябва да имат контакт със смачкани или счупени таблетки PROSCAR, защото е възможна абсорбция на finasteride с последващ потенциален риск за мъжкия фетус (вж. точки 4.6 и 4.4). Таблетките PROSCAR са обвити и предпазват от контакт с активната съставка при нормално боравене с тях, стига само да не бъдат чупени или смачквани.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Бул. "Н. Вапцаров" № 55
ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2, София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20011070

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЗАРРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02/11/2001
Дата на последно подновяване: 29/12/2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

