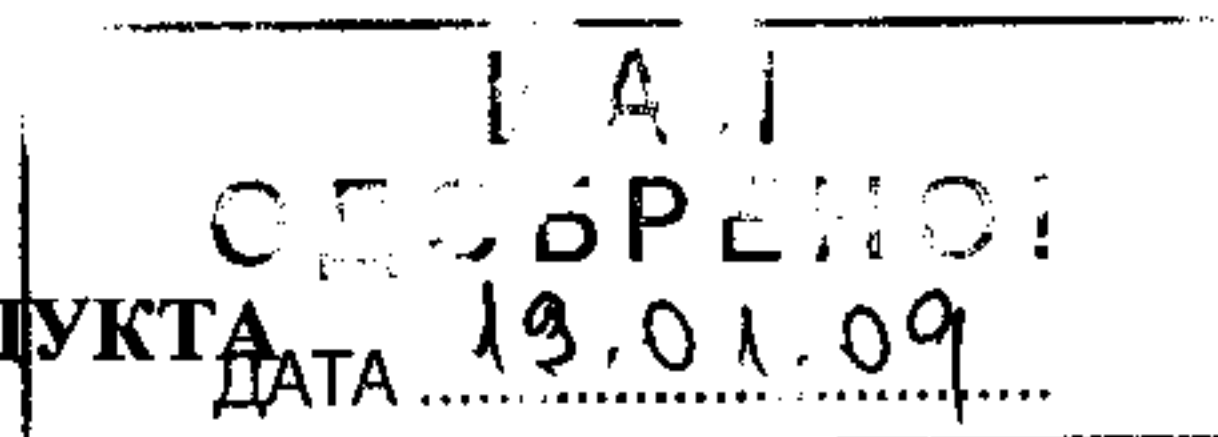


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



### **Nuplafin** **Хиплафин**

#### **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Nuplafin 5 mg film-coated tablets  
Хиплафин 5 mg филмирани таблетки

#### **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg finasteride.  
Помощно вещество: лактоза монохидрат  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

#### **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка  
Сини, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с надпис "F5". Диаметърът е 7 mm.

#### **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

##### **4.1 Терапевтични показания**

Nuplafin е показан за лечение и контрол на доброкачествена хиперплазия на простата (ДХП) при пациенти с уголемена простата, за да:

- Причини регресия на уголемената простата, да подобри уринарния поток и симптомите, свързани с ДХП
- Намали случаите на остра задръжка на урина и нуждата от хирургическа намеса, включително трансуретрална резекция на простатата (ТУРП) и простатектомия.

Nuplafin 5 mg таблетки трябва да се прилага само при пациенти с уголемена простата (обем на простата над около 40 ml).

##### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Само за перорално приложение.

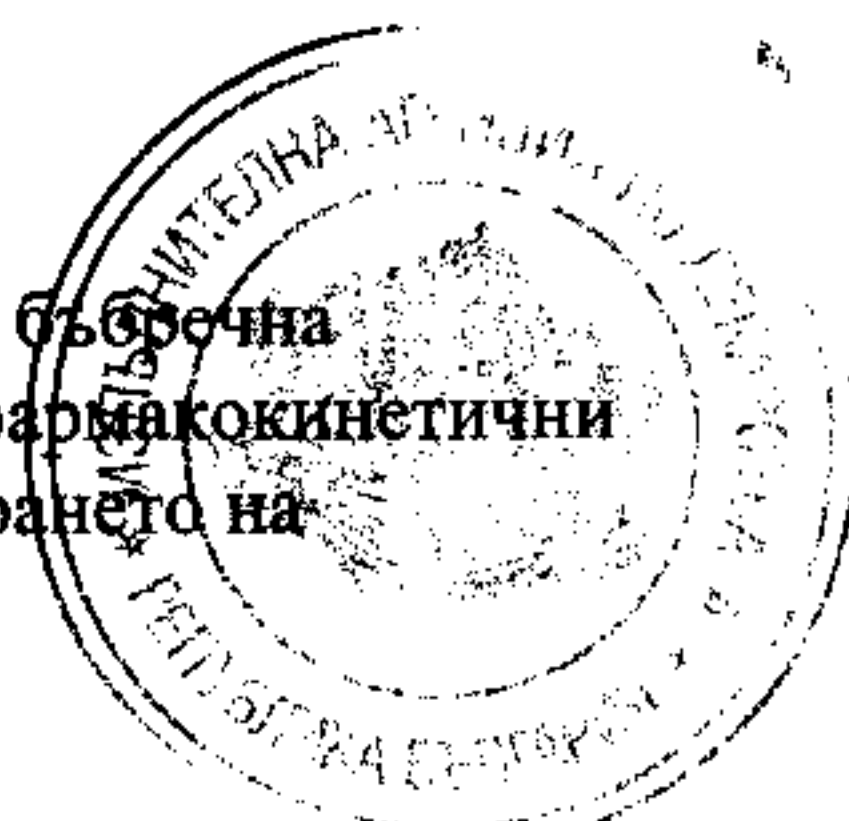
Препоръчителната доза е една таблетка от 5 mg на ден, която може да се приема независимо от храненията. Таблетката трябва да се гълта цяла, да не се разделя или чупи (виж точка 6.6). Даже и да се наблюдава подобрене само след кратко време, необходимо е лечението да продължи най-малко 6 месеца, за да се прецени обективно дали е постигнат задоволителен терапевтичен отговор.

##### *Дозировка при чернодробна недостатъчност*

Няма данни за пациенти с чернодробна недостатъчност (виж точка 4.4)

##### *Дозировка при бъбречна недостатъчност*

Не е необходимо да се прави корекция на дозата при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност (с ниска стойност на креатининов клирънс 9 ml/min), тъй като във фармакокинетични проучвания не е установено, че бъбречната недостатъчност се отразява на елиминирането на finasteride. Finasteride не е проучван при пациенти на хемодиализа.



#### *Дозировка при пациенти в напреднала възраст*

Не е необходимо да се правят корекции в дозировката, макар че фармакокинетичните проучвания показват слабо намаляване на елиминирането на finasteride при пациенти над 70-годишна възраст.

### **4.3 Противопоказания**

Nurplafin е противопоказан при жени (виж също точки 4.6 и 6.6) и при деца.  
Свръхчувствителност към finasteride или към някои от помощните вещества.

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

*Общи:*

- Пациентите с голям обем остатъчна урина и/или силно намален уринарен поток трябва да бъдат мониторирани за обструктивна уропатия.
- Необходима е консултация с уролог при пациенти лекувани с finasteride.
- Няма опит с пациенти с чернодробна недостатъчност. Необходимо е повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция, тъй като плазмените нива на finasteride могат да се повишат при тези пациенти (виж точка 4.2).
- Nurplafin съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с рядкото наследствено заболяване галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

*Ефекти върху откриването на специфичния простатен антиген (PSA) и карцином на простатата*

Досега не е доказана клиничната полза от лечението с finasteride при пациенти с карцином на простатата.

Серумната концентрация на PSA има връзка с възрастта на пациента и обема на простатата, а обемът на простатата е съпоставим с възрастта на пациента.

Необходимо е да се извършва ректално туширане и при необходимост да се изследва нивото на специфичния простатен антиген (PSA) в серума преди началото на терапията с finasteride, както и периодично по време на лечението, за да се изключи карцином на простатата. Има значително припокриване в нивата на PSA при мъже със или без карцином на простатата. Ето защо при мъже с ДХП, стойностите на PSA в нормалните референтни граници не изключват наличието на карцином на простатата независимо от лечението с finasteride.

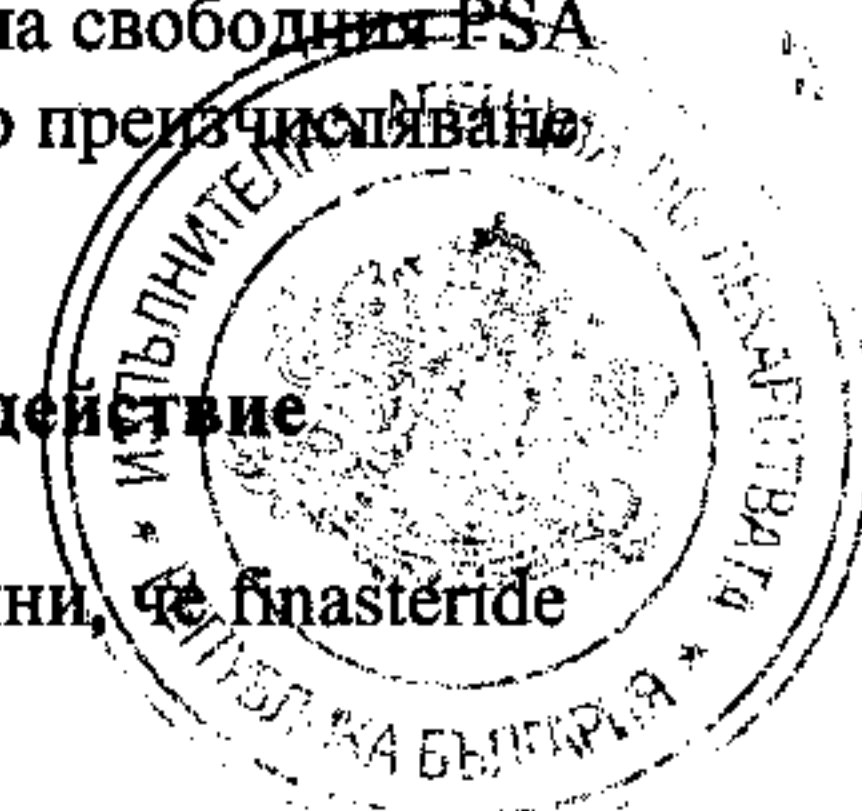
Приложението на finasteride води до намаляване на серумните концентрации на PSA с около 50% при пациенти с ДХП даже при наличието на карцином на простатата. Това намаляване на серумните нива на PSA при пациенти с ДХП лекувани с finasteride трябва да се вземе под внимание при оценка на стойностите на PSA и не изключва едновременно наличие на карцином на простатата. Това намаление е предвидимо за целия диапазон от стойности на PSA, макар че може да варира при отделните пациенти. При пациенти лекувани с finasteride в продължение на шест месеца или повече, стойностите на PSA трябва да се удвояват за сравнение с нормалните граници на стойностите при нелекувани мъже. Това преизчисляване запазва чувствителността или специфичността на изследването на PSA и поддържа способността му да открива карцином на простатата.

Всяко устойчиво повишаване на нивата на PSA при пациенти, лекувани с finasteride, трябва да бъде подложено на внимателна оценка, включително значението на лошия комплайънс за терапията с finasteride.

Процентът на свободния PSA (съотношение на свободен към общ PSA) не се намалява значително от finasteride и остава постоянен даже под влиянието на finasteride. Когато процентът на свободния PSA се използва като средство за откриване на карцином на простатата, не е необходимо преизчисляване на неговата стойност.

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

Не са установени значими взаимодействия с други лекарствени продукти. Няма данни, че finasteride



повлиява значимо цитохром P450 ензимната система. Следните лекарствени продукти са проучени при хора и не са открити значими взаимодействия с тях: propranolol, digoxin, glibenclamide, warfarin, theophylline и phenazone.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### *Бременност*

Приложението на finasteride е противопоказано при жени.

Както и при другите инхибитори на 5 $\alpha$ - редуктазата, finasteride инхибира превръщането на тестостерон в дихидротестостерон и може да причини аномалии на външните генитали на мъжкия фетус, когато се прилага на бременни жени (виж точки 4.3, 5.3 и 6.6).

Бременни жени и жени, които могат да забременеят, не трябва да боравят със смачкани или счупени таблетки поради риск от абсорбиране на finasteride през кожата и последващ потенциален риск за мъжкия фетус.

Малки количества finasteride са открити в семенната течност на индивиди, приемащи finasteride 5 mg/ден. Не е известно дали мъжкия фетус може да бъде увреден, ако майката е изложена на семенната течност на пациент, лекуван с finasteride. Когато сексуалната партньорка на пациента е или може да бъде бременна, препоръчва се пациентът да сведе до минимум експозицията на партньорката му към семенна течност.

##### *Кърмене*

Nuplafi 5 mg таблетки са показани за употреба само при мъже. Не е известно дали finasteride се екскретира в майчиното мляко.

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

Няма данни, че finasteride повлиява способността за шофиране и работа с машини.

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

##### Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези

*Чести (>1/100, <1/10):*

Импотентност, понижено либидо, намален обем на еякулация

*Нечести (>1/1000, < 1/100):*

Чувствителност на гърдите/уголемяване на гърдите, нарушение на еякулацията

*Редки (> 1/10000, <1/1000):*

Болки в тестикулите

*Много редки (< 1/10000), включително изолирани случаи:*

Секреция от млечните жлези, възли в гърдите, които са били премахнати оперативно при единични пациентки

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*Нечести (>1/1000, < 1/100):*

Кожен обрив

*Редки (> 1/10000, <1/1000):*

Пруритус, уртикария

##### Общи нарушения и реакции на мястото на приложение

*Редки (> 1/10000, <1/1000):*

Реакции на свръхчувствителност, например подуване на лицето и устните

##### Лабораторни изследвания:

Когато се оценяват лабораторните данни за PSA, трябва да се обърне внимание на факта, че нивата на PSA обикновено се понижават при пациенти лекувани с finasteride. При повечето пациенти бързото





понижаване на PSA се наблюдава през първите месеци от терапията, след което нивата на PSA се стабилизират до нови изходни стойности. Изходните стойности след лечението се доближават до половината от стойността преди лечението. Ето защо, обикновено при пациенти, лекувани с finasteride в продължение на шест месеца или повече, стойностите на PSA трябва да се удвояват за сравнение с нормалните граници при нелекувани мъже. За повече подробности и клинична интерпретация, виж точка 4.4 (Ефекти върху откриването на специфичния простатен антиген (PSA) и карцином на простатата).

Не са наблюдавани други различия при пациенти лекувани с плацебо или finasteride при стандартни лабораторни изследвания.

#### Дългосрочни данни

В едно 7-годишно плацебо-контролирано проучване с участието на 18,882 здрави мъже, от които 9060 с данни от иглена простатна биопсия за анализ, карцином на простатата е открит при 803 (18.4%) от мъжете, получаващи finasteride и при 1147 (24.4%) от мъжете на плацебо. В групата на finasteride 280 (6.4%) от мъжете са имали карцином на простатата 7-10 по Глисон, открит при иглената биопсия в сравнение с 237 (5.1%) в групата на плацебо. От общия брой на пациентите, диагностицирани за карцином на простатата в това проучване, около 98% са класифицирани като интракапсуларни (фаза T1 или T2). Връзката между дългосрочната употреба на finasteride и тумори 7-10 по Глисон не е известна.

#### **4.9 Предозиране**

Пациенти, приемали единични дози finasteride до 400 mg и многократни дози до 80 mg дневно, не показват нежелани реакции. Не се препоръчва специфично лечение във връзка с предозиране на finasteride.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тестостерон 5 $\alpha$ -редуктазата  
АТС код: G04CB01

Finasteride е синтетичен 4-азастероид, специфичен конкурентен инхибитор на интрацелуларния ензим Тип II 5 $\alpha$ -редуктазата. Ензимът превръща тестостерона в по-мошен андроген дихидротестостерон (DHT). Простатната жлеза и следователно и хиперплазията на простатната тъкан зависят от превръщането на тестостерон в DHT за своето нормално функциониране и растеж. Finasteride няма афинитет към андрогенния рецептор.

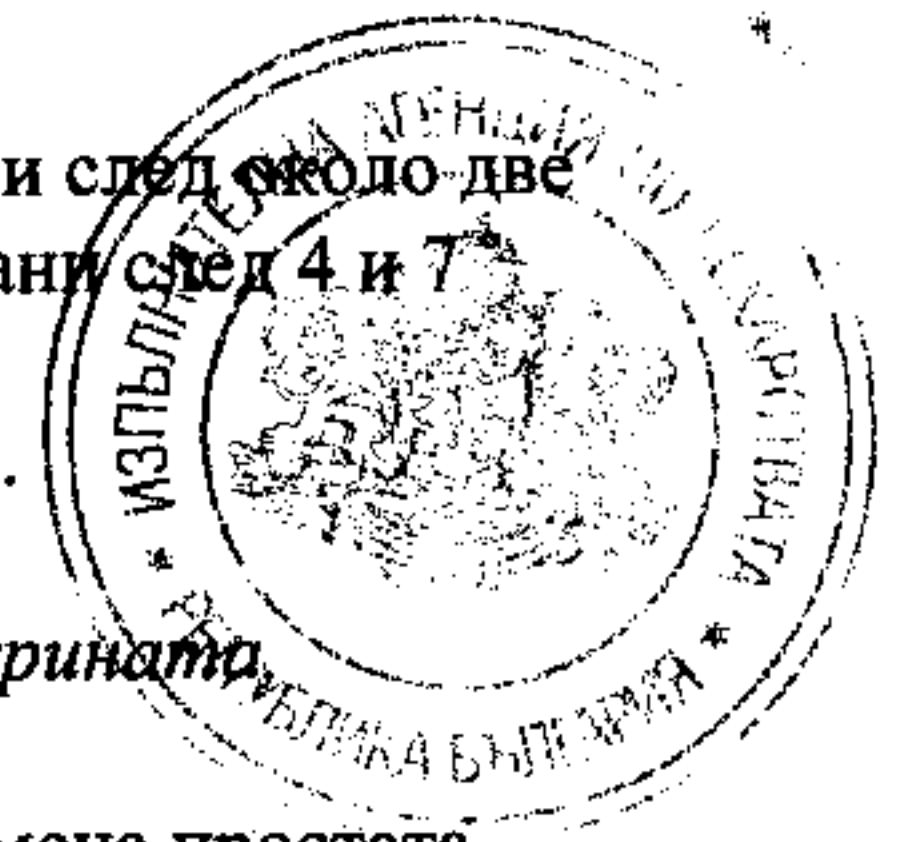
Клиничните изпитвания показват бързо намаляване на серумните нива на DHT със 70%, което води до намаляване обема на простатата. След 3 месеца настъпва намаляване около 20% в обема на жлезата и свиването ѝ продължава и достига приблизително 27% след 3 години. Значително намаляване настъпва в периуретралната зона около уретрата. Уродинамичните показатели потвърждават също така значително намаляване на детрузорното налягане в резултат на намалената обструкция.

Значителни подобрения в максималния уринарен поток и симптомите са постигнати след около две седмици в сравнение с началото на лечението. Различия от плацебо са документирани след 4 и 7 месеца съответно.

Показателите за ефикасност са поддържани през 3-годишен период след лечението.

*Ефекти на 4-годишно лечение с finasteride върху случаите на остра задръжка на урината, необходимост от хирургическа намеса, симптоми и обем на простатата*

В клинични проучвания на пациенти с умерени до тежки симптоми на ДХП, уголемена простата, установена при ректално туширане и ниски обеми на остатъчна урина, finasteride намалява случаите на остра задръжка на урината от 7/100 до 3/100 през 4-годишен период, както и необходимостта от



хирургична намеса (ТУРП или простатектомия) от 10/100 до 5/100. Това намаляване се свързва с подобряване от 2 пункта на скората на симптомите QUASI-AUA (диапазон 0-34), продължителна регресия в обема на простатата с приблизително 20% и устойчиво увеличение на уринарния поток.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бионаличността на finasteride е около 80%. Максимални плазмени концентрации се достигат приблизително 2 часа след поемане на лекарството, а абсорбцията е пълна 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 761 (44-961) съответно. При многократно приложение се наблюдава кумулиране на малки количества finasteride.

След приемът на дневна доза от 5 mg най-ниската концентрация на finasteride в равновесно състояние (steady state) е изчислена на 8-10 ng/ml, която остава стабилна с течение на времето.

### Биотрансформация:

Finasteride се метаболизира в черния дроб. Finasteride не повлиява значимо цитохром P450 ензимната система. Идентифицирани са два метаболита с нисък ефект за инхибиране на 5 $\alpha$ -редуктазата.

### Елиминиране:

Плазменият полуживот е средно 6 часа (4-12 часа) (при мъже > 70 години: 8 часа, диапазон 6-15 часа).

След прилагане на радиоактивен белязан finasteride, приблизително 39% (32-46%) от дозата се екскретира в урината под формата на метаболити. Фактически в урината не се открива непроменен finasteride. Около 57% (51-64%) от общата доза се екскретира във фекалиите.

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс над 9 ml/min) не се наблюдават промени в елиминирането на finasteride (виж точка 4.2)

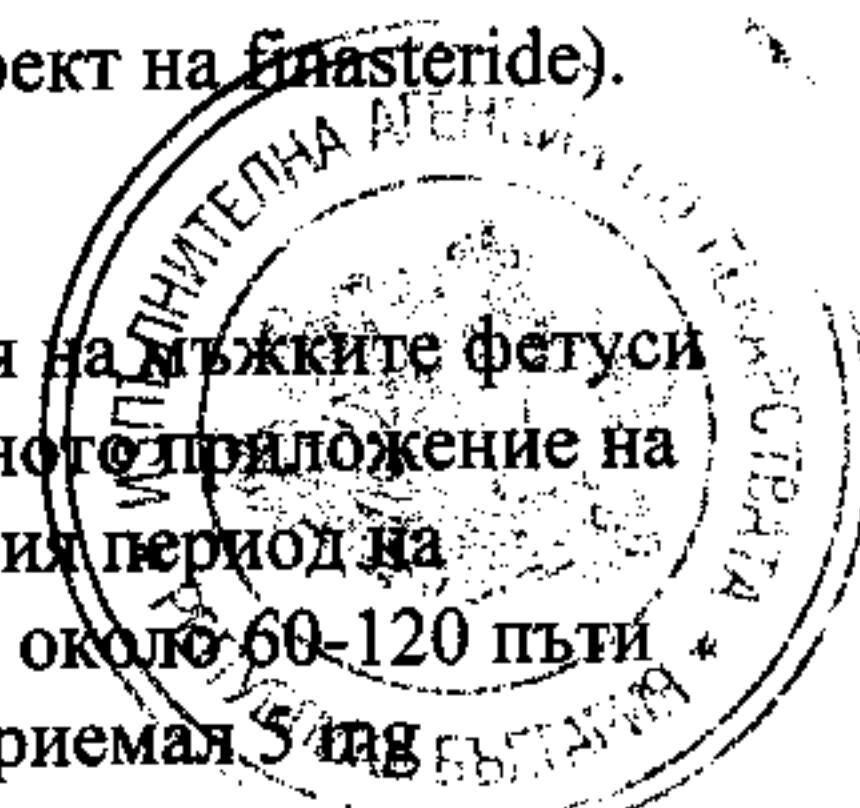
Установено е, че finasteride преминава през кръвно-мозъчната бариера. Малки количества finasteride се откриват в семенната течност на лекувани пациенти. В две проучвания на здрави индивиди (n=69), получаващи finasteride по 5 mg/ден в продължение на 6-24 седмици, концентрациите на finasteride в семенната течност варира от неоткриваеми (<0.1 ng/ml) до 10.54 ng/ml. В едно по-ранно проучване, което използва по-малко чувствителен анализ, концентрациите на finasteride в семенната течност на 16 индивиди получаващи finasteride по 5 mg/ден варират от неоткриваеми (<1.0 ng/ml) до 21 ng/ml. Така, на базата на обем на еякулата 5 ml, количеството finasteride в семенната течност се изчислява на 50 до 100 пъти по-малко от дозата на finasteride (5  $\mu$ g), която няма ефект върху циркулиращите нива на DHT при мъжете (виж също точка 5.3).

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Изпитванията за репродуктивна токсичност при мъжки плъхове показват намаляване на телото на простатата и семенните мехурчета, намаляване на секрецията от вторичните полови жлези и намаляване индекса на фертилитета (в резултат на първичния фармакологичен ефект на finasteride). Не е ясна клиничната значимост на тези резултати.

Както и при други инхибитори на 5-alpha редуктазата, се наблюдава феминизация на мъжките фетуси на плъховете при прилагане на finasteride през гестационния период. Интравенозното приложение на finasteride при бременни резус маймуни при дозировки до 800 ng/дневно през целия период на ембрионално и фетално развитие води до аномалии на мъжкия метус. Тази доза е около 60-120 пъти по-висока от предполагаемото количество в семенната течност на мъж, който е приема 5 mg





finasteride и на която жената може да е била изложена посредством семенната течност. В потвърждение на Rhesus модела на развитие на човешкия фетус, оралното приложение на finasteride 2 mg/kg/ден (системната експозиция (AUC) на маймуните е малко по-висока (3 x) от тази на мъжете, които са приемали 5 mg finasteride или приблизително 1-2 милиона пъти по-висока от предполагаемото количество finasteride в семенната течност) при бременни маймуни води до аномалии на външните полови органи на мъжкия фетус. Не са наблюдавани други аномалии при мъжкия фетус, нито свързани с finasteride аномалии при женския фетус независимо от дозата.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Лактоза, монохидрат  
Целулоза, микрокристална  
Царевично нишесте, прежелатинизирано  
Лауроилови макроголглицериди  
Натриев нишестен гликолат (Type A)  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

Хипромелоза  
Макрогол  
Титанов диоксид (E 171)  
Индиго кармин (E 132)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

За съхранението на този лекарствен продукт не са необходими специални условия.

### **6.5 Данни за опаковката**

Блистерни опаковки Aluminium/PVC или Aluminium/Aluminium: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 60, 98, 100 и 300 (10 x 30)таблетки

Пластмасови бутилки (HDPE): 10, 30, 50, 100 и 300 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Жените, които са бременни или могат да забременеят, не трябва да боравят със смачкани или счупени таблетки finasteride, поради риск от абсорбция на finasteride и последващ риск за мъжкия фетус (виж точка 4.6).

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Actavis Group PTC ehf.



Reykjavíkurvegur 76-78  
IS-220 Hafnarfjörður  
Исландия

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

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Ноември 2008

