

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Проскар 5 mg филмирани таблетки
Proscar 5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Проскар съдържа 5 mg финастерид (finasteride) като активно вещество.

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

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

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

Проскар е показан за:

- Лечение и контрол на доброкачествената хиперплазия на простатата (ДХП). (Проскар 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 Проскар).
- Предпазване от урологични усложнения като:
Намалява риска от остра задръжка на урината;
Намалява риска от хирургическа интервенция, включваща трансуретрална резекция на простатата (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 проучвания не показват промяна в бионаличността на финастерид.

ДОЗИРАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ В СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ

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

4.3. Противопоказания

Проскар не е предназначен за употреба при жени или деца.

Проскар е противопоказан в следните случаи:

- Свръхчувствителност към някои от компонентите на този продукт.

| | |
|--|----------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 26011070 |
| Разрешение № | 20156 / 19. 11. 2012 |
| Одобрение № | / |



- Бременност – употреба при жени, които са или може потенциално да бъдат бременни (вж. точка 4.6).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

ОБЩИ

За избягване на обструктивни усложнения е много важно пациентите с голям обем остатъчна урина и/или силно намален уринарен поток внимателно да се проследяват. Трябва да има възможност за хирургична намеса.

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

Все още не е установена клинична полза от лечението с Проскар при пациенти с карцином на простатата. Пациенти с ДХП и високи серумни нива на PSA са проследени в контролирани клинични изпитвания чрез серийно изследване на серумното ниво на PSA и серийни биопсии на простатата. В тези изпитвания за ДХП, Проскар не е променил степента на откриване на простатния карцином и обидата честота на простатния карцином не се е различавала значително при пациенти, лекувани с Проскар 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 Проскар, 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 Проскар. Базални нива на PSA < 4 ng/ml не изключват наличие на простатен карцином.

Проскар предизвиква понижаване на серумните PSA-концентрации с приблизително 50 % при пациенти с ДХП, дори и при наличие на карцином на простатата. Това намаляване на серумните нива на PSA при пациенти с ДХП, лекувани с Проскар, 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 изпитване Проскар Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS) потвърждават, че при пациенти с типични симптоми, лекувани с Проскар 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 финастерид, трябва внимателно да се интерпретира, като се има предвид и лош кърмплайънс към лечението с Проскар.

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



ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛЕКАРСТВА/ЛАБОРАТОРНИТЕСТОВЕЕФЕКТ 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 Проскар. При повечето пациенти се наблюдава бързо понижаване на PSA-нивата 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 Проскар в продължение на шест месеца и повече, нивата на PSA трябва да се удвоят, за да бъдат сравними с нормалните граници при нелекувани мъже. За клинично тълкуване (вж. точка 4.4).

Рак на гърдата при мъже

По време на клинични изпитвания и постмаркетинговия период е съобщено за рак на гърдата при мъже, приемащи финастерид 5 mg. Лекарите трябва да уведомят техните пациенти незабавно да съобщават за всякакви промени в областта на гърдите като бучки, болка, гинекомастия или секретирание на зърното.

УПОТРЕБА В ПЕДИАТРИЯТА

Проскар не е предназначен за употреба при деца.

Безопасността и ефективността при деца не е установена.

Лактоза

Таблетките съдържат лактоза монохидрат. Пациентите с някои от следните генетични дефекти не трябва да приемат това лекарство: непоносимост към галактоза, общ лактозен недоимък или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Чернодробна недостатъчност

Влиянието на чернодробна недостатъчност върху фармакокинетиката на финастерид не е проучвано.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействиеЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Не са установени клинично значими лекарствени взаимодействия. Финастерид се метаболизира главно чрез системата на P450 3A4, но не изглежда да я повлиява значително. Въпреки, че рискът финастерид да повлиява фармакокинетиката на други лекарства е оценен като нисък, е вероятно инхибиторите и индукторите на цитохром P450 3A4 да повлияят плазмената концентрация на финастерид. Все пак на базата на установени граници за безопасност, всяко повишение, дължащо се на едновременната употреба на такива инхибитори, е малко вероятно да има клинично значение. Съединения, които са били проучвани при лекувани пациенти, са пропранолол, дигоксин, глибурид, варфарин, теофилин, антипирин и не са открити клинично значими взаимодействия.

ДРУГА СЪПЪТСТВАЩА ТЕРАПИЯ

Въпреки че не са правени специфични изследвания за лекарствени взаимодействия, в клинични изпитвания Проскар е употребяван едновременно с АСЕ-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

Проскар е противопоказан за употреба при жени които са или може потенциално да бъдат бременни (вж. точка 4.3).

Поради способността на тип II 5 α -редуктаза инхибитори да потискат преминаването на тестостерон към дихидротестостерон, тези лекарства, включително финастерид, може да са причина за аномалия на външните полови органи на мъжкия зародиш, когато се прилагат при бременни жени.

КОНТАКТЪТ С ФИНАСТЕРИД - РИСК ЗА МЪЖКИЯ ЗАРОДИШ

Жени, които са или може потенциално да бъдат бременни, не трябва да имат контакт със смачкани или счупени таблетки Проскар, защото е възможна абсорбция на финастерид с последващ потенциален риск за мъжкия фетус (вж. точка 4.6). Таблетките Проскар 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 приемащи 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 интимната партньорка на пациента е или може да е бременна, се препоръчва пациентът да минимизира експозицията на партньорката си към семенна течност.

КЪРМЕНЕ

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

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции са импотентност и намалено либидо. Тези нежелани реакции се срещат рано в хода на лечението и отзвучават с продължаване на лечението при болшинството от пациентите.

Нежеланите реакции, докладвани по време на клинични изпитвания и/или след пускането на продукта на пазара, са описани в таблицата по-долу.

Честотата на нежеланите реакции се класифицира на базата на следните показатели: много чести ($\geq 1/10$) чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Честотата на нежеланите реакции, съобщени по време на пускането на продукта на пазара не може да бъде класифицирана, тъй като те са получени от спонтанни съобщения.

| | |
|----------------------|--|
| Системо-органен клас | Честота: Нежелана реакция |
| Изследвания | Чести: намалено количество на еякулата |
| Сърдечни нарушения | С неизвестна честота: палпитация |



| Системо-органен клас | Честота: Нежелана реакция |
|--|--|
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | <i>Чести:</i> обрив <i>С неизвестна честота:</i> пруритус, уртикария |
| Нарушения на имунната система | <i>С неизвестна честота:</i> реакции на свръхчувствителност включително подуване на устните и лицето |
| Хепатобилиарни нарушения | <i>С неизвестна честота:</i> повишение на чернодробните ензими |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | <i>Чести:</i> импотентност <i>Нечести:</i> нарушение в еякулацията, болезненост в гърдите, нарастване на гърдите <i>С неизвестна честота:</i> болка в тестисите; еректилна дисфункция, която продължава след спиране на терапията; инфертилитет при мъжа и/или лошо качество на спермата. Докладвано е нормализиране или подобряване на качеството на спермата след спиране на лечението с финастерид. |
| Психични нарушения | <i>Чести:</i> понижено либидо, <i>С неизвестна честота:</i> депресия, понижено либидо, което продължава след спиране на терапията. |

В допълнение, докладвано е следното в клинични изпитвания и след пускане продукта на пазара: рак на гърдата при мъже (вж. точка 4.4).

Медицинска Терапия на Симптоми от Простата (МТСП)

МТСП изпитването сравнява финастерид 5 mg дневно (n=768), доксазосин 4 или 8 mg дневно (n=756), комбинирана терапия на финастерид 5 mg дневно и доксазосин 4 или 8 mg дневно (n=756) и плацебо (n=737). В това изпитване профилът на безопасност и поносимост на комбинираната терапия в повечето случаи съответства с профилите на отделните компоненти. Честотата на нарушена еякулация при пациенти, получаващи комбинирана терапия, е подобна на общата честота на тази нежелана реакция за двете монотерапии.

ДРУГИ ДЪЛГОСРОЧНИ ДАННИ

В 7-годишно, плацебо контролирано изпитване, включващо 18 882 здрави мъже, от които 9 060 са имали тънкоиглена простатна биопсия за анализ, простатен карцином е установен при 803 (18,4%) от мъжете, получавали Проскар, и при 1 147 (24,4%) от мъжете, получавали плацебо. В групата с Проскар, 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 Проскар 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 изпитване, 98% са класифицирани като интракапсуларни (клиничен стадий T1 или T2) при диагностицирането. Клиничната значимост на Gleason скор 7-10 данните е неизвестна.

ДАННИ ОТ ЛАБОРАТОРНИ ТЕСТОВЕ

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



4.9. Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тестостерон-5-алфа редуказата
ATC код: G04CB01

Доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) настъпва при болшинството 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 тестисулите 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.

Финастерид 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, финастерид показва, че е специфичен инхибитор на Тип II 5 α -редуктазата и няма афинитет към андрогенния рецептор.

Единична доза от 5 mg финастерид е предизвикал бърза редукция в серумната концентрация на ДХТ, като най-силен ефект е наблюдаван след 8 часа. Докато плазменото ниво на финастерид 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 финастерид 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 са се запазили при изследвания, продължили до 4 години. По време на последните, нивата на циркулиращия тестостерон са се увеличили с приблизително 10-20%, но са се запазили във физиологичните граници.

Когато Проскар е даван в продължение на 7-10 дни на пациенти, определени за простатектомия, лекарството е причинило намаляване на ДХТ в простатата с приблизително 80%. Концентрациите на тестостерон в простатата са се увеличили 10 пъти повече от нивата преди лечението.

При здрави доброволци, третирани с Проскар в продължение на 14 дни, прекъсването на терапията води до връщане на стойностите на ДХТ за около 2 седмици на нивото им от преди 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, финастерид няма ефект върху нивата на циркулиращия кортизол, естрадиол, пролактин, тиронид-стимулиращия хормон или тироксин. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху плазменния 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 Проскар, 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 0,6 ml, 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.

Финастерид 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-андростендиол 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

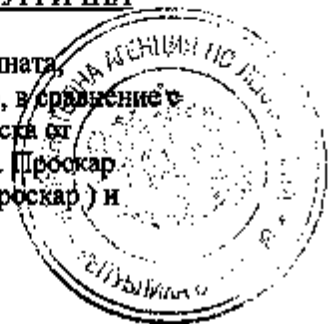
Данните от изпитванията, описани по-долу, показващи намален риск от остра задръжка на урината и хирургична намеса, подобряване на симптомите, свързани с ДХП, увеличена скорост на максималния уринарен поток, и намаляване на простатния обем, внушават, че Проскар води до обратно развитие на ДХП при мъже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

Проскар 5 mg/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 изпитвания и техните 5-годишни отворени продължения. От 536 пациенти, първоначално рандомизирани на лечение с Проскар 5 mg/дневно, 234 са завършили допълнителните 5 години от терапията и са били подходящи за анализ. Параметрите за ефикасност на лечението са скората на симптомите, скоростта на максималния уринарен поток, и простатният обем.

Проскар е оценен по-нататък в Проскар Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS), двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано, 4-годишно многоцентрово изпитване. В това изпитване е оценен ефекта от лечението с Проскар 5 mg/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). 3 040 пациенти 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 изпитването (1 524 на финастерид, 1 516 на плацебо) като 3 016 пациенти са подходящи за оценка по отношение на ефикасността на лечението. 1 883 пациенти завършват 4-годишното изпитване (1 000 от групата на лечение с финастерид, 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

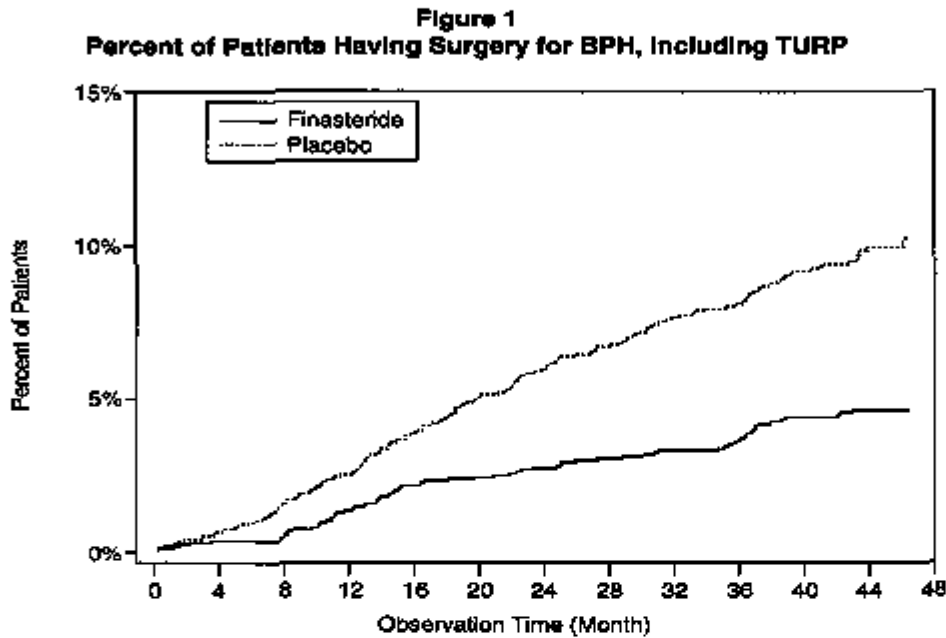
В 4-годишното изпитване PLESS, хирургична намеса или остра задръжка на урината, изискваща катетеризация, настъпва в 13,2% от пациентите на лечение с плацебо, в сравнение с 6,6% от пациентите на лечение с Проскар, което представлява намаляване на риска от хирургична намеса или остра задръжка на урината с 51 % за период от 4 години. Проскар намалява риска от хирургична намеса с 55% (10,1% за плацебо срещу 4,6% за Проскар) и



намалява риска от остра задръжка на урината с 57% (6,7% за плацебо срещу 2,8% за Проскар). Намалването на риска между двете групи се е проявило още при първата оценка (4-и 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)

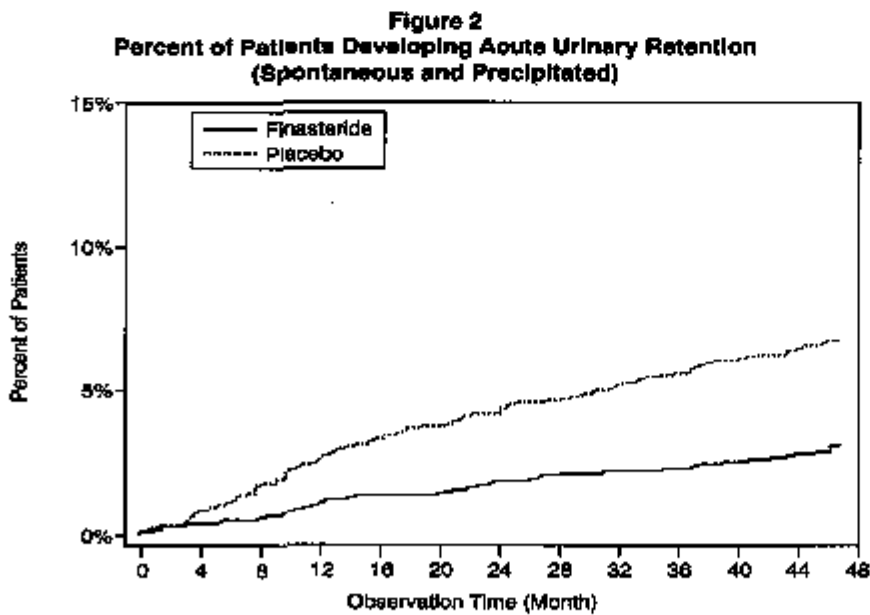


Таблица 1

| ЧЕСТОТА НА УРОЛОГИЧНИТЕ ИНЦИДЕНТИ И НАМАЛЕНИЕ НА РИСКА ЗА ПЕРИОД ОТ 4 ГОДИНИ | | | |
|---|-------------------------------|---|---------------------------|
| Урологични инциденти | Процент пациенти | | Намаление на риска |
| | Плацебо (n = 1503) | Финастерид 5 mg (n = 1513) | |
| Оперативна интервенция или остра задръжка на урината | 13,2% | 6,6% | 51%* |
| Оперативна интервенция [†] | 10,1% | 4,6% | 55%* |
| ТУР | 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

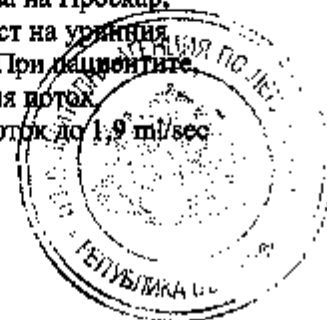
В двете едногодишни, фаза III изпитвания, средният скор на всички симптоми е намалял рано в сравнение с изходното ниво през втората седмица на лечението. В сравнение с плацебо, значително подобряване на симптомите е наблюдавано до 7 и 10 месец на тези изпитвания. Въпреки ранното подобряване на уринарните 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 изпитванията.

Пациентите в 4-годишното изпитване 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, Проскар подобрява скор на симптомите с 3,3 точки, в сравнение с 1,3 точки при групата на плацебо (p < 0,001). Подобриение в скор на симптомите при пациенти, лекувани с Проскар, се е проявило на първата година и това подобриение е продължило до 4-ата 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 подобриение в скор на симптомите.

ЕФЕКТ ВЪРХУ МАКСИМАЛНАТА СКОРОСТТА НА УРИНИЯ ПОТОК

В двете 1-годишни, фаза III изпитвания, 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 изпитвания. Този ефект се поддържа през първата година и по време на допълнителните 5 години на продължение на изпитванията.

В 4-годишното изпитване PLESS, по отношение на максималната скорост на уринния поток, до 4-ия месец вече е имало ясно разграничаване между групите на лечение в полза на Проскар, което се поддържа по време на цялото изпитване. 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 изпитването и имат данни за уринния поток подходящи за анализ, Проскар 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 изпитвания, средният обем на простатата на изходно ниво варира между 40-50 кубични сантиметра. И в двете изпитвания, 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 изпитванията.

В 4-годишното изпитване PLESS, простатния обем е оценяван годишно чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) в подгрупа от пациенти (n=284). При пациенти на лечение с Проскар, простатният обем е намален в сравнение както с изходното ниво, така и с плацебо, през цялата продължителност на 4-годишното изпитване. При пациентите в подгрупата, оценявана с ЯМР, и останала на лечение по време на цялото изпитване, Проскар 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 двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания с подобен дизайн, включващи 4 491 пациенти със симптом на ДХП, показват, че при пациенти, лекувани с Проскар, 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 изпитването.

ДОПЪЛНИТЕЛНИ КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

Уродинамичният ефект на финастерид при лечение на обструкция на отвора на пикочния канал, дължаща се на ДХП, беше определен чрез инвазивни техники в 24 седмично, двойнослепо, плацебо-контролирано изпитване при 36 пациент с умерени до тежки симптоми на уринна 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 Проскар, сравнено с плацебо.

Ефектът на финастерид върху обема на периферната и периуретралната зона на простатата при 20 мъже с ДХП беше определен чрез ЯМР в едногодишно, двойно-слепо, плацебо-контролирано изпитване. Пациентите, лекувани с Проскар, но не и тези, лекувани с плацебо, претърпяха значимо намаляване [$11,5 \pm 3,2$ cc (SE)] в цялостния размер на жлезата, основно дължащо се на намаляване [$6,2 \pm 3$ cc] в големината на периуретралната ѝ зона. Доколкото 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 изпитване, включващо 18 882 мъже ≥ 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 Проскар за ДХП. В края на изпитването, са били събрани за анализ данните от тънкоиглена простатна биопсия при 9 060 мъже. В това изпитване, простатен карцином е бил установен при 803 (18,4%) мъже приемащи Проскар и при 1 147 (24,4%) мъже приемащи плацебо (вж. точка 4.8). Проскар не е показан за намаляване риска от развитие на простатен карцином.

5.2. Фармакокинетични свойства

След приложението на орална доза от 14 C-финастерид 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 финастерид, които притежават само малка част от 5 α -редуктаза-инхибиращото действие на финастерид.



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

Изследване с многократни дозировки е показало бавна акумулация на малки количества финастерид 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 финастерид 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, чийто креатининов клирънс варира от 9 до 55 ml/min, отделянето на единична доза ¹⁴C-финастерид 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 отделят 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.

Финастерид е бил открит в цереброспиналната течност (ЦСТ) на пациенти, подложени на 7-10-дневно лечение с финастерид, но лекарството не показва преференциално концентриране в ЦСТ. Финастерид бил открит също и в семенната течност на мъже, приемащи 5 mg дневно Проскар. Количеството финастерид в семенната течност било 50 до 100 пъти по малко от онази доза финастерид (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 финастерид, при мъжки и женски мишки, е приблизително 500 mg/kg. Оралната LD₅₀ на финастерид при женски и мъжки плъхове е около 400 и 1 000 mg/kg респективно.

КАРЦИНОГЕНЕЗА И МУТАГЕНЕЗА

В продължение на 24-месечно изследване, не е забелязано доказателство за туморогенен ефект при плъхове, приемащи финастерид в дози до 320 mg/kg дневно (3 200 пъти повече от препоръчаната човешка доза от 5 mg 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 (2 500 пъти повече от препоръчаната човешка доза от 5 mg 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 5 mg дневно).

Увеличение на инцидентите на хиперплазия на клетките на Лайдиг се наблюдава при 25 mg/kg доза дневно за мишки и ≥ 40 mg/kg дневно - за плъхове (съответно 250 и ≥ 400 пъти повече от препоръчаната човешка доза от 5 mg 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 финастерид. Това предполага, че промените в клетките на Лайдиг са вторични от повишените нива на серумния ЛХ и не се дължат на директното действие на финастерид.



Не са забелязани промени в клетките на Лайдиг, свързани с лекарството, нито при плъхове, нито при кучета, третирани една година с финастерид в дози от 20 mg/kg/дневно и 45 mg/kg/дневно (съответно 200 и 450 пъти препоръчаната човешка доза от 5 mg дневно) нито при мишки, третирани 19 месеца с доза от 2,5 mg/kg/дневно (25 пъти препоръчаната човешка доза от 5 mg 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 µmol) финастерид. Тези концентрации отговарят на 4 000-5 000 пъти най-високите плазмени нива при човек, взел обща доза 5 mg. Освен това, концентрациите (450-550 µmol), 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 финастерид аберации, при третиране с максималната поносима доза (250 mg/kg дневно; 2 500 пъти препоръчаната човешка доза от 5 mg дневно).

ИЗСЛЕДВАНИЯ ВЪРХУ РЕПРОДУКТИВНОСТТА

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

При половозрепи мъжки плъхове, третирани със същата доза финастерид, 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 финастерид, 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 когото не се формират копулаторни запушалки (copulatory plugs). Не се наблюдава, свързано с лечението, отражение върху тестисите 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 финастерид в дози от 100 µg/kg/дневно до 100 mg/kg/дневно (1 до 1 000 пъти препоръчаната човешка доза от 5 mg дневно) в степен от 3,6 до 100%. Освен това, мъжкото поколение е с намалено тегло на семенните канали и простатата, забавено препуционално разделяне, преходно развитие на гръдни зърна, когато на бременните плъхове е даван финастерид в дози ≥ 30 µg/kg/дневно ($\geq 30\%$ от препоръчаната човешка доза от 5 mg дневно) и намалено аногенитално пространство при финастерид, даван в дози ≥ 3 µg/kg/дневно ($\geq 3\%$ препоръчаната човешка доза от 5 mg 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 финастерид, 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 финастерид.

Даването на финастерид 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 5 mg дневно). Не се наблюдават абнормни в развитието на първото мъжко и женско поколение, родени от зрели, третирани с финастерид мъжки плъхове



(80 mg/kg/дневно; 800 пъти препоръчаната човешка доза от 5 mg дневно) и нетретирани женски.

Никакво доказателство за малформации не се наблюдава при фетуси на зайци, изложени *in utero* на финастерид от 6-ия до 18-ия ден на бременността, при дози до 100 mg/kg/дневно (1 000 пъти препоръчаната човешка доза от 5 mg дневно).

In utero ефектите на изложени на финастерид 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 финастерид на бременни маймуни в дози от 800 µg/дневно (най-малко 60 до 120 пъти повече от най-високото пресметнато ниво на експозиция на бременни жени към финастерид от семенната течност на мъже, взимащи 5 mg 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 финастерид (2 mg/kg/дневно; 20 пъти препоръчаната човешка доза от 5 mg дневно или приблизително 1-2 милиона пъти най-високото пресметнато ниво на експозиция към финастерид от семенната течност на мъже, взимащи 5 mg 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 финастерид.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Нишесте, прежелатинизирано
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат
Натриев докузат
Целулоза, микрокристална
Железен оксид, жълт (E 172)

Филмово покритие:

Метилхидроксипропилцелулоза
Хидроксипропилцелулоза
Титанов диоксид (E 171)
Талк
Индигохармин алуминиев лак (E 132)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Съхранява се при температура под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.
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.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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 Проскар, защото е възможна абсорбция на финастерид с последващ потенциален риск за мъжкия фетус (вж. точки 4.6 и 4.4). Таблетките Проскар са обвити и предпазват от контакт с активното вещество при нормално боравене с тях, стига само да не бъдат чупени или смачкани.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
бул. "Никола Вапцаров" №55, ЕКСПО 2000, ет.1,
източно крило, сектори В1 и В2
район Лозенец
гр. София 1407, България
тел. 02/819 3737
факс: 02/862 5196
имейл: info-msdbg@merck.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20011070

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

Дата на първо разрешаване: 02 ноември 2001

Дата на последно подновяване: 02 май 2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

