

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

PROSCAR® 5 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета PROSCAR содржи 5 mg финастерид како активна супстанца.

Експииенси: секоја таблета содржи 106,4 mg лактоза.

За целосната листа на експииенси, види во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Сина филм-обложена таблета со форма на јаболко, со ознака “MSD 72” на едната страна и “PROSCAR” на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

PROSCAR е индициран за:

- лекување и контрола на бенигна хиперплазија на простатата (БХП). PROSCAR предизвикува регресија на зголемената простата, го подобрува протокот на урината и ги олеснува симптомите поврзани со БХП. Пациентите со зголемена простата се соодветните кандидати за терапија со PROSCAR.
- превенција на уролошки состојби со цел:
 - да се намали ризикот од акутна уринарна ретенција;
 - да се намали ризикот од хируршка интервенција, вклучувајќи трансуретрална ресекција на простатата (ТУРП) и простатектомија.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Препорачливо дозирање е една таблета од 5 mg дневно, со или без храна.

ДОЗИРАЊЕ ПРИ РЕНАЛНА ИНСУФИЦИЕНЦИЈА

Не е потребно прилагодување на дозата за пациентите со различни степени на ренална инсуфициенција (дури ни за ниски вредности на креатинин клиренс од 9 ml/min), бидејќи резултатите од изведените фармакокинетски студии не укажуваат на каква било промена во фармакокинетиката на финастерид во такви состојби.

ДОЗИРАЊЕ КАЈ ПОСТАРИ ПАЦИЕНТИ

И покрај тоа што фармакокинетските студии укажуваат дека елиминацијата на финастерид кај пациенти постари од 70 години е во одреден степен намалена, сепак кај оваа група на пациенти не е потребно прилагодување на дозата.

4.3. Контраиндикации

PROSCAR не е индициран за употреба кај жени и деца.

PROSCAR е контраиндициран во случај на преосетливост на било која компонента од лекот.

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употребата на лекот

ОПШТИ

Пациентите со голем резидуален волумен на урина и/или сериозно намален проток на урината треба внимателно да се следат поради евентуален развој на опструктивна уропатија.

ДЕЈСТВО ВРЗ ПСА И ДЕТЕКТИРАЊЕТО НА РАК НА ПРОСТАТАТА

Се уште клинички не се потврдени доказите за ползата од лекувањето со PROSCAR® кај пациенти заболени од рак на простатата. Пациенти со БХП и покачени нивоа на простата-специфичен антиген (ПСА) биле следени во контролирани клинички студии со изведувања на серија од ПСА тестови и биопсии од простатата. Во овие студии, PROSCAR® не влијаел на промената на стапката на детектирање на рак на простатата, и сèвкупната инциденца на ракот на простатата не се разликувала значително кај пациентите кои биле лекувани со PROSCAR® во однос на пациентите кои биле лекувани со плацебо.

Пред да започне лекувањето со PROSCAR®, а и понатаму во текот на лекувањето, се препорачуваат периодични дигитални ректални прегледи, како и други релевантни испитувања за откривање на ракот на простатата. Серумската вредност на ПСА исто така се користи за детекција на рак на простата. Општо земено, вредност од ПСА >10 ng/ml (Хибритек) претставува ориентир за преземање на дополнителни испитувања вклучително и биопсија; за ПСА вредности помеѓу 4 и 10 ng/ml исто така се препорачува дополнително испитување. Постои значително совпаѓање во ПСА вредностите помеѓу мажите кои имаат и кои немаат рак на простатата. Поради тоа, кај мажите со БХП, вредностите на ПСА во рамките на нормалните референтни вредности не го исклучуваат ракот на простатата, без оглед на лекувањето со PROSCAR®. Вредноста на ПСА <4 ng/ml исто така не го исклучува постоењето на рак на простатата.

Кај пациентите со БХП, PROSCAR® предизвикува намалување на серумските концентрации на ПСА за приближно 50%, дури и во состојби кога постои рак на простатата (види во дел 4.5). Ова намалување на серумските вредности на ПСА кај пациентите со БХП лекувани со PROSCAR® треба да се има предвид при проценката на вредностите на ПСА и истото не ја исклучува можноста за истовремено постоење на рак на простатата. Ова намалување може да се предвиди во целиот дијапазон на вредности на ПСА, иако може да варира кај различни пациенти. Анализата на податоците за ПСА вредностите од над 3000 пациенти во текот на 4-годишна, двојно-слепа плацебо-контролирана студија за долгорочна ефикасност и безбедност на PROSCAR® (PLESS), укажува на тоа дека кај типичните пациенти лекувани со PROSCAR® во текот на шест месеци или повеќе, вредностите на ПСА би требало да се удвојат во споредба со нормалните вредности кај нелекуваните мажи. Ова прилагодување ја зачувува осетливоста и специфичноста на ПСА испитувањето и ја задржува неговата способност за навремено детектирање на ракот на простатата.

Секое зголемување на ПСА вредностите кое се одржува како такво кај пациенти лекувани со финастерид треба внимателно да се разгледа, вклучувајќи ја и можноста за непридржување кон терапијата со PROSCAR® од страна на пациентот.

Процентот на слободен ПСА (сооднос на слободен ПСА во однос на вкупниот) не се намалува значително при примена на PROSCAR®. Кога процентот на слободен ПСА се користи како помош во утврдувањето на ракот на простатата, не е потребно прилагодување на неговата вредност.

ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

ВЛИЈАНИЕ ВРЗ НИВОАТА НА ПСА

Серумските концентрации на ПСА се во корелација со возраста на пациентот и големината на простатата, а големината на простатата е во корелација со возраста на пациентот. Кога се оценуваат ПСА

лабораториските детерминанти, треба да се води сметка за фактот дека нивото на ПСА кај пациенти лекувани со PROSCAR® се намалува. Кај најголем дел од пациентите во првите месеци од терапијата се забележува брзо намалување на нивото на ПСА, а потоа следува стабилизирање на нивото на ПСА на нова вредност. Новата вредност после лекувањето изнесува приближно половина од вредноста пред лекувањето. Поради тоа, кај типичните пациенти лекувани со PROSCAR® во текот на шест месеци и повеќе, вредностите на ПСА би требало да се удвојат за да се споредат со нормалните вредности кај нелекувани мажи. За клиничко толкување, види во дел 4.4.

ПЕДИЈАТРИСКА УПОТРЕБА

PROSCAR® не е индициран за употреба кај деца.
Безбедноста и ефикасноста кај деца не се утврдени.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Не се утврдени интеракции со лекови што би имале клиничко значење. PROSCAR® нема значително влијание врз метаболизирачкиот ензимски систем на лекови поврзан со цитохром P450. Соединенијата кои биле испитувани кај луѓето пропрапанол, дигоксин, глибурид, варфарин, теофилин и антипирин, и при тоа не беа утврдени клинички значајни интеракции.

ДРУГА ИСТОВРЕМЕНА ТЕРАПИЈА

Иако не биле изведени специфични студии за интерактивност, во текот на клиничките студии PROSCAR® бил употребуван истовремено со АЦЕ-инхибитори, ацетаминофен, ацетилсалицилна киселина, алфа-блокатори, бета-блокатори, блокатори на каналот на калциум, нитрати за срцеви болести, диуретици, H2 антагонисти, инхибитори на HMG-CoA редуктаза, нестероидни антиинфламаторни лекови, (НСАИЛ), кинолони и бензодиазепини, без притоа да се утврди појава на клинички значајни интеракции.

4.6. Употреба за време на бременост и доене

БРЕМЕНОСТ

ИЗЛОЖЕНОСТ НА ФИНАСТЕРИД - РИЗИК ЗА МАШКИОТ ФЕТУС

Жените не треба да ракуваат/манипулираат со иситнети или скршени таблети PROSCAR®, кога се бремени или кога постои можност да забременат, поради можноста за апсорпција на финастерид што претставува потенцијален ризик за машките фетуси (види БРЕМЕНОСТ). Таблетите PROSCAR® се обложени со што се превенира контактот со активната состојка во текот на нормалното ракување, под услов таблетите да не се скршени или иситнети.

Откриени се мали количества финастерид во семената течност кај субјекти кои примаат финастерид 5 mg./ден. Не е познато дали може да дојде до несакани дејства кај машкиот фетус доколку неговата мајка е изложена на семена течност од пациент кој се лекува со финастерид. Кога сексуалната партнерка е бремена, или постои можност да забремени, на пациентот му се препорачува да го сведе на минимум изложувањето на својата партнерка на семената течност.

МАЈКИ КОИ ДОЈАТ

PROSCAR® не е индициран за употреба кај жени.
Не е познато дали финастерид се излачува во млекото кај луѓето.

4.7. Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Не постојат податоци што укажуваат на тоа дека PROSCAR® влијае на способноста за возење и ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

PROSCAR® добро се поднесува.

Во текот на студија за проценка на долгорочната ефикасност и безбедност на PROSCAR® (PLESS), 1524 пациенти биле лекувани со PROSCAR® 5 mg дневно, а 1516 биле лекувани со плацебо, при што била следена безбедноста од примената на лекот во текот на период од 4 години. Терапијата била прекината кај 9% (74 пациенти) поради појава на несакани дејства поврзани со употребата на PROSCAR®, во споредба со 3,3% (50 пациенти) лекувани со плацебо. Кај 3,7% (57 пациенти) лекувани со PROSCAR® и 2,1% (32 пациенти) лекувани со плацебо терапијата била прекината поради делување на терапијата врз сексуалната функција, што всушност било и најчестото несакано дејство.

Единствените клинички несакани дејства за кои се смета дека е можно, веројатно или сигурно да се поврзани со употребата на лекот, за кои инциденцата во групата кај пациентите лекувани со PROSCAR® била 1% и повеќе отколку во групата лекувана со плацебо во текот на четирите години од студијата, биле несаканите дејства поврзани со сексуалната функција, тегоби со градите и исип на кожата. Во текот на првата година од студијата, била забележана импотенција кај 8,1% од пациентите лекувани со PROSCAR® наспроти 3,7% од пациентите лекувани со плацебо; намалување на либидото било забележано кај 6,4 наспроти 3,4% и нарушување во ејакулацијата кај 0,8 наспроти 0,1% од пациентите. Во текот на втората до четвртата година од студијата, не биле забележани значителни разлики помеѓу лекуваните групи во поглед на инциденцата на овие несакани дејства. Кумулативните инциденци во текот на втората до четвртата година биле следните: импотенција (5,1% кај лекуваните со PROSCAR®, 5,1% кај лекуваните со плацебо); намалување на либидото (2,6%, наспроти 2,6%); и нарушувања на ејакулацијата (0,2%, наспроти 0,1%). Во текот на првата година, кај 3,7 и 0,8% од пациентите било забележано намалување на количината на ејакулатот кај пациентите лекувани со PROSCAR® и плацебо; во текот на втората до четвртата година кумулативната инциденца била 1,5% кај лекуваните со PROSCAR® и 0,5% од пациентите лекувани со плацебо. Во текот на првата година исто така било пријавено зголемување на градите (0,5% наспроти 0,1%), осетливост на градите (0,4% наспроти 0,1%) и исип (0,5% наспроти 0,2%). Во текот на периодот од втората до четвртата година кумулативната инциденца била: зголемување на градите (1,8% наспроти 1,1%); осетливост на градите (0,7% наспроти 0,3%); и исип на кожата (0,5% наспроти 0,1%).

Профилот на несакани дејства во текот на едногодишните плацебо-контролирани Фаза III студии и 5-годишните продолженија, со вклученост на 853 пациенти лекувани во текот на 5-6 години бил сличен со оној регистриран во текот на 2-4 години на PLESS. Не постојат докази за зголемена зачестеност на несаканите дејства при продолжено времетраење на лекувањето со PROSCAR®. Инциденцата на нови несакани дејства поврзани со употребата на лекот во поглед на сексуалните функции се намалува со текот на времето/ лекувањето.

ДРУГИ ДОЛГОРОЧНИ ПОДАТОЦИ

Во текот на 7-годишно со плацебо-контролирано испитување во кое биле опфатени 18,882 мажи, од кои биле обезбедени податоци за анализа преку биопсија на простата со игла кај 9060 испитаници, рак на простатата бил откриен кај 803 (18,4%) од мажите кои примале PROSCAR® и 1147 (24,4%) од мажите кои примале плацебо. Во групата која примала PROSCAR® 280 (6,4%) од мажите имале рак на простатата со Глисон резултат од 7-10 детектиран врз основа на биопсија со игла, наспроти 237 (5,1%) од мажите во групата која примала плацебо. Дополнителните анализи укажуваат на тоа дека зголемувањето на преваленцата на рак на простатата со висока вредност забележана во групата лекувана со PROSCAR® може да се објасни со пристрасност при детекцијата како резултат на влијанието на PROSCAR® врз големината на простатата. Од вкупните случаи на рак на простатата дијагностицирани во текот на студијата, приближно 98% биле класифицирани како интракапсуларни (клинички стадиум T1 или T2) во

моментот на дијагностицирање. Не е утврдена поврзаност помеѓу долгорочната употреба на PROSCAR® и туморите со високи Глисон вредности од 7-10.

ИСКУСТВА ПОСЛЕ ПУШТАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Следните дополнителни несакани дејства биле пријавени после пуштањето на лекот во промет:

- реакции на преосетливост, вклучувајќи пруритус, уртикарија и потекување на лицето и усните;
- тестикуларна болка.

ИНТЕРАКЦИИ СО ЛЕКОВИ / ЛАБОРАТОРИСКИ ИСПИТУВАЊА

Кога се врши испитување на ПСА лабораториските вредности, треба да се има предвид дека кај пациентите лекувани со PROSCAR® доаѓа до намалување на ПСА вредностите (види дел 4.4).

Не била утврдена друга значајна разлика во поглед на стандардните лабораториски параметри помеѓу пациентите лекувани со плацебо или со PROSCAR®.

4.9. Предозирање

Забележани се случаи на пациенти кои примале поединечни дози од PROSCAR® и до 400 mg и повеќекратни дози PROSCAR® во висина до 80 mg/дневно во тек на три месеци без појава на несакани дејства.

Во случај на предозирање со PROSCAR® не се препорачува било какво специфично лекување.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтската група: Инхибитори на тестостерон-5-алфа редуктаза
ATC код: G04CB01

Бенигната хиперплазија на простатата (БХП) се случува кај поголемиот дел од мажите на возраст над 50 години и нејзината преваленца се зголемува со возраста. Епидемиолошките студии укажуваат на тоа дека зголемувањето на простатата се поврзува со трикратно зголемување на ризикот од акутна уринарна ретенција и хируршка интервенција на простатата. Исто така, кај мажите со зголемена простата веројатноста да се развијат умерени до силно изразени уринарни симптоми или намалување на протокот на урината е за 3 пати повисока во однос на мажите со помала простата.

Развојот и зголемувањето на жлезденото ткиво на простата и БХП зависи од потентниот андроген дихидротестостерон (ДХТ). Тестостеронот, кој се излачува од страна на тестисите и надбубрежните жлезди брзо се конвертира во ДХТ од страна на Тип II 5 алфа-редуктаза, најмногу во жлезденото ткиво на простата, црниот дроб и кожата, каде потоа има афинитет да се врзе во клеточните јадра на тие ткива.

Финастерид е компетитивен инхибитор на хуманиот Тип II 5 алфа-редуктаза со кој тој бавно формира стабилен ензимски комплекс. Разградбата на овој комплекс е екстремно бавно ($t_{1/2}$ околу 30 дена). Во *in vitro* и *in vivo* испитувања, е докажано дека финастерид е специфичен Тип II 5 алфа-редуктаза инхибитор и дека нема афинитет за андрогениот рецептор.

Поединечната доза од 5 mg. финастерид доведува до брзо намалување на серумските концентрации на ДХТ, со максимален ефект после 8 часа. И додека вредностите на ДХТ останале константни во текот на

овој период, укажувајќи на тоа дека плазматските концентрации на лекот не се во директна корелација со плазматските концентрации на ДХТ.

Кај пациентите со БХП, се покажа дека финастерид даван во текот на 4 години во дози од 5 mg/дневно ги намалува циркулирачките концентрации на ДХТ за приближно 70% и се поврзува со средно намалување на волуменот на простата за приближно 20%. Понатаму, нивото на ПСА се намалило за приближно 50% во однос на основните вредности, укажувајќи на редукција на епителијалниот раст на простатата. Во текот на студиите со времетраењето до 4 години била одржана супресија на нивото на ДХТ и регресија на хиперпластичната простата со намалување на нивото на ПСА. Во овие студии, циркулирачките концентрации на тестостерон биле зголемени за приближно 10-20%, но сепак останале во рамките на физиолошките граници.

Кога PROSCAR® бил даван во период од 7-10 дена на пациенти кај кои веќе била закажана простатектомија, лекот предизвикал намалување на интрапростатичниот ДХТ за приближно 80%. Интрапростатичните концентрации на тестостерон се зголемиле за 10 пати во однос на нивото пред лекувањето.

Кај здрави доброволци лекувани со PROSCAR® во период од 14 дена, прекинувањето на терапијата резултирала со враќање на ДХТ вредностите на нивото од пред почетокот на лекувањето во рок од приближно 2 недели. Кај пациенти лекувани во тек на 3 месеци, големината на простатата која се намалила за приближно 20%, се вратила на вредности блиски до почетната вредност во рок од приближно 3 месеци по прекинувањето на терапијата.

Споредено со плацебо, финастерид не делувал врз циркулирачките нивоа на кортизол, естрадиол, пролактин, тироид-стимулирачкиот хормон или тироксин. Не било забележано клинички значајно влијание врз профилот на плазматските липиди (т.е. вкупен холестерол, липопротеини со мала густина, липопротеини со голема густина и триглицериди) или врз густината на коските. Кај пациентите лекувани во период од 12 месеци било забележано зголемување на нивото на лутеинизирачкиот хормон (ЛХ) од приближно 9% на фоликулостимулирачкиот хормон (ФСХ); сепак, и покрај овие зголемувања, вредностите и натаму останале во рамките на физиолошките граници. Нивоата на ЛХ и ФСХ кои зависат од гонадотропин-ослободувачкиот хормон (ГОХ) не биле променети, што укажува на тоа дека регулаторната контрола на питуитарно-тестикуларната спрега не е засегната. Лекувањето со PROSCAR® на здрави млади доброволци во времетраење од 24 недели заради оценување на параметрите на семената течност не открила клинички релевантни влијанија врз концентрацијата на спермата, подвижноста, морфологијата или рН вредноста. Било утврдено средно намалување на волуменот на ејакулатот од 0.6 ml со истовремено намалување на вкупниот број спермиуми во ејакулатот. Овие параметри останале во рамките на нормалните вредности и биле реверзибилни по прекинувањето на терапијата. Утврдено е дека финастеридот го инхибира метаболизмот на C19 и C21 стероидите и со тоа дека има инхибиторно дејство врз хепаталната и периферната активност на Тип II 5 алфа- редуктазата. Исто така, серумските метаболити на ДХТ, андростенадиол глукуронид и андростерон глукуронид биле значително намалени. Метаболната шема е слична на онаа што се забележува кај лицата со генетски дефицит на Тип II 5 алфа-редуктаза, кои имаат значително намалени нивоа на ДХТ и мали простати, и кај кои не се развива БХП. Овие лица имаат вродени урогенитални дефекти и биохемиски абнормалности, но немаат други клинички значајни пореметувања како резултат на дефицитот на Тип II 5 алфа-редуктазата.

КЛИНИЧКИ СТУДИИ

Податоците од студиите опишани подолу кои укажуваат на намален ризик од акутна уринарна ретенција и хируршка интервенција, подобрување на симптомите поврзани со БХП, зголемени вредности на максимален проток на урина и намалување на големината на простатата, водат во прилог на тоа дека PROSCAR® дејствува спротивно на прогресијата на БХП кај мажи со зголемена простата.

Дејството на PROSCAR® 5 mg/дневно било првенствено оценувано кај пациенти со симптоми БХП и

зголемена простата при дигитално ректално испитување во текот на две 1-годишни со плацебо-контролирани, двојно-слепи, рандомизирани Фаза III студии, и нивните отворени продолжувања во времетраење од 5 години. Од 536 пациенти избрани по случаен избор да примаат PROSCAR 5 mg/дневно, 234 завршиле со дополнителна терапија во времетраење од 5 години и биле достапни за анализа. Параметрите за ефикасност биле збир од симптомите, стапка на максимален проток на урина и големина на простатата.

Понатаму, PROSCAR® бил дополнително оценуван во текот на студијата за долгорочната ефикасност и безбедност на PROSCAR® (PLESS), двојно-слепа, рандомизирана, со плацебо-контролирана мултицентрична студија во времетраење од 4 години. Во оваа студија било оценувано дејството на терапијата со PROSCAR® 5 mg/дневно врз симптомите на БХП и уролошките состојби поврзани со БХП (хируршка интервенција [на пр. Транс-уретрална ресекција на простатата и простатектомија] или акутна уринарна ретенција поради која е потребна катетеризација). 3040 пациенти на возраст од 45 до 78 години со средно до силно изразени симптоми на БХП и зголемена простата утврдени при дигитално ректален преглед, во студијата биле распределени по случаен избор (1524 да примаат финастерид, 1516 да примаат плацебо) и 3016 биле оценувани по однос на ефикасноста на лекувањето. 1883 пациенти ја завршиле 4-годишната студија (1000 во групата лекувана со финастерид, 883 во групата со плацебо). Исто така, биле оценувани стапката на максимален уринарен проток и големината на простатата.

ВЛИЈАНИЕ ВРЗ АКУТНАТА УРИНАРНА РЕТЕНЦИЈА И ПОТРЕБАТА ОД ХИРУРШКА ИНТЕРВЕНЦИЈА

Во текот на 4-годишната PLESS студија, до потреба од хируршка интервенција или појава на акутна уринарна ретенција со потреба од катетеризација дошло кај 13,2% од пациентите кои биле третирани со плацебо, споредено со 6,6% од пациентите кои биле третирани со PROSCAR®, што претставува намалување на ризикот од акутна уринарна ретенција и хируршка интервенција од 51% во текот на четирите години. PROSCAR® го намалил ризикот од хируршка интервенција за 55% (10,1% кај плацебо групата, наспроти 4,6% кај групата лекувана со PROSCAR®) и го намалил ризикот од акутна уринарна ретенција за 57% (6,6% кај плацебо групата, наспроти 2,8% кај групата лекувана со PROSCAR®). Намалувањето на ризикот бил очигледен помеѓу лекуваните групи при првата евалуација (после 4 месеци од лекувањето) и се одржал во текот на целата четиригодишна студија. (Види Графикон 1 и 2). Табела 1 подолу ги покажува стапките на појава и намалување на ризикот од уролошки состојби во текот на студијата.

Табела 1 СТАПКИ НА УРОЛОШКИ СОСТОЈБИ И НАМАЛУВАЊЕ НА РИЗИКОТ ОД СТРАНА НА PROSCAR ВО ТЕКОТ НА 4 ГОДИНИ			
Уролошки состојби	Процент на пациенти		Намалување на ризикот
	Плацебо (n=1503)	Финастерид 5 mg (n=1513)	
Хируршка интервенција или акутна уринарна ретенција	13,2%	6,6%	51%
Хируршка интервенција	10,1%	4,6%	55%
ТУРП	8,3%	4,2%	49%
Акутна уринарна ретенција	6,6%	2,8%	57%

† Хируршка интервенција поврзана со БХП

* P<0,001

ВЛИЈАНИЕ ВРЗ ВРЕДНОСТА НА ЗБИРОТ НА СИМПТОМИ

Во двете едногодишни фаза III студии, просечниот вкупен збир на симптоми се намалил во однос на почетната вредност веќе после втората недела. Споредено со плацебо, значително подобрување во поглед на симптомите било забележано до седмиот и десеттиот месец на овие студии, иако кај некои пациенти било потребно примена на терапијата во траење од во период од најмалку 6 месеци за да се оцени дали

бил постигнат позитивен одговор во поглед на подобрување на симптомите. Подобрувањето на симптомите на БХП се одржал во текот на целата година и понатаму во текот на дополнителните 5 години на продолжување на студиите.

Пациентите опфатени со 4-годишната PLESS студија имале умерени до силно изразени симптоми како почетна вредност (средна вредност од приближно 15 поени, при скала од 0-34 поени). Кај пациентите кои останале на терапија во текот на времетраењето на 4-годишна студија, PROSCAR® го подобрил збирот на симптоми за 3,3 поени, споредено со 1.3 во плацебо групата. ($p < 0,001$). Кај пациентите после една година лекување со PROSCAR® било евидентно подобрувањето на вредноста на збирот на симптомите, и ова подобрување продолжило до четвртата година. Вредноста на збирот на симптомите се подобрил во текот на првата година од лекувањето со плацебо, но се влошил во подоцнежниот период. Најголемо подобрување на вредноста на збирот на симптоми било забележано кај пациентите со средно до силно изразени симптоми пред почетокот на лекувањето.

ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СТАПКАТА НА МАКСИМАЛЕН УРИНАРЕН ПРОТОК

Во текот на двете едногодишни, Фаза III студии, стапката на максимален уринарен проток значително се зголемила во однос на почетните вредности веќе после две недели од терапијата со лекот. Споредено со плацебо, значително зголемување на стапката на максимален уринарен проток било забележано во четвртиот и седмиот месец од овие студии. Ова дејство беше задржано во текот на првата година и во текот на дополнителните 5 години од продолжувањето на студиите.

Во четиригодишната PLESS студија, била утврдена значителна разлика помеѓу лекуваните групи во поглед на стапката на максимален уринарен проток во корист на PROSCAR® до четвртиот месец, што и понатаму останало присутно во текот на студијата. На почетокот од лекувањето просечните стапки на максимален уринарен проток биле приближно 11 ml/секунда и кај двете групи. Кај пациентите кои останале на терапија во текот на студијата и кај кои можело да се евалуираат податоците за протокот на урината, PROSCAR® ја зголемил стапката на максимален уринарен проток за 1,9 ml/секунда, во споредба со 0,2 ml/секунда кај плацебо групата.

ВЛИЈАНИЕ ВРЗ ГОЛЕМИНАТА НА ПРОСТАТАТА

Во текот на двете едногодишни, Фаза III студии, просечната големина на простатата на почетокот на лекувањето се движела од 40 до 50 cc. И во двете студии, големината на волуменот значително се намалил во споредба со почетните вредности и плацебо групата (3 месеци). Ова дејство се задржало во текот на првата година, како и во текот на дополнителните 5 години од продолжувањата на студиите.

Во текот на четиригодишната PLESS студија, големината на простатата се проценувала годишно со магнетна резонанца (MRI) кај подгрупа од пациенти ($n=284$). Кај пациентите лекувани со PROSCAR®, големината на простата била намалена споредено и со почетните вредности кои беа следени со MRI и кои останале на терапија со лекот во текот на студијата, PROSCAR® ја намалил големината на простатата за 17,9% (од 55.9 cc на почетокот до 45.8 cc после четири години), наспроти зголемување од 14,1% (од 51.3 cc до 58.5 cc) кај плацебо групата ($p < 0,001$).

ГОЛЕМИНАТА НА ПРОСТАТАТА КАКО НАГОВЕСТУВАЧКИ ФАКТОР НА ТЕРАПЕВСКИОТ ОДГОВОР

Мета-анализата која ги комбинирала податоците од една група од седум двојно-слепи плацебо-контролирани студии со сличен дизајн, вклучувајќи 4491 пациенти со симптоматска БХП, покажала дека кај пациентите лекувани со PROSCAR®, големината на системската реакција и степенот на подобрување на стапката на максимален проток на урина била поголема кај пациентите со поголема простата на почетокот на лекувањето (приближно 40 cc и повеќе).

ДОПОЛНИТЕЛНИ КЛИНИЧКИ СТУДИИ

Уродинамските влијанија на финастерид во лекувањето на опструкцијата на излезот на мочниот меур како резултат на БХП биле оценувани преку инвазивни техники во текот на 24-неделна, двојно-слепа, со плацебо-контролирана студија врз 36 пациенти со умерено до силно изразени симптоми на уринарна

опструкција и стапка на максимален проток на урината помала од 15 ml/секунда. Намалување на опструкцијата, докажано со значително подобрување на детрузорниот притисок и зголемување на стапката на просечен проток, било забележано кај пациентите третирани со 5 mg PROSCAR[®], споредено со групата лекувани со плацебо.

Влијанието на финастеридот врз големината на периферните и периуретралните зони на простатата кај 20 мажи со БХП било оценувано преку MRI во текот на едногодишна двојно слепа, со плацебо-контролирана студија. Кај пациентите лекувани со PROSCAR[®], но не и оние лекувани со плацебо, било забележано значително намалување [11,5±3,2 cc (SE)] на големина на жлездата, што во голем дел се должи на намалувањето на [6,2±3 cc] на големината на периуретралната зона. Со оглед на тоа што периуретралната зона е одговорна за намалување на протокот на урината, може да се смета дека ова намалување е главната причина за позитивниот клинички одговор забележен кај тие пациенти.

Информациите добиени од скоро завршено 7-годишно-контролирано испитување во кое биле опфатени 18,882 мажи ±55 години старост, со нормален наод при ректален дигитален преглед и ПСА вредност од ≤3,0 nh/ml, може да бидат релевантни за мажите кои сега се лекуваат со PROSCAR[®] за БХП. На крајот на студијата, биле достапни податоци за следење на 9060 мажи добиени со биопсија на простатата со игла. Во оваа студија, рак на простатата бил утврден кај 803 (18,4%) од мажите лекувани со PROSCAR[®] и 1147 (24,4% од мажите кои примаа плацебо (види дел 4.8). PROSCAR[®] не е индициран лек за намалување на ризикот за развој на рак на простатата.

5.2. Фармаколошки својства

После перорална апликација на 14C-финастерид кај мажи, 39% од дозата се екскретирала во урината во форма на метаболити (практично непроменетиот лек не се екскретирал во урината), а 57% од вкупната доза се екскретирала преку фецесот. Во оваа студија беа идентификувани два метаболити на финастерид што претставува само мал дел од инхибиторното влијание на финастерид врз 5 алфа-редуктазата.

Во однос на референтна перорална доза биорасположливоста на финастерид е приближно 80 %. Храната не влијае на биорасположливоста. Максималните плазматски концентрации на финастерид се достигнуваат приближно 2 часа после примањето на дозата и 6 до 8 часа после завршувањето на апсорпцијата. Финастерид има просечен полуживот на елиминација од 6 часа. Врзувањето со протеините е приближно 93%. Плазматскиот клиренс и волуменот на дистрибуција на финастерид изнесува приближно 165 ml/min и 76 литри.

Со употребата на повеќекратни дози утврдено е бавно акумулирање на мали количества на финастерид со тек на времето. После дневно дозирање од 5 mg/ден, се проценува дека плазматските концентрации на финастерид во стабилна состојба се 8-10 ng/ml и истите остануваат стабилни со текот на времето.

Кај постарите лица елиминирањето на финастерид е во одредена мерка намалено. Како што субјектите стареат, полуживотот се пролонгира од просечна приближна вредност од 6 часа кај мажи на возраст 18-60 години, до 8 часа кај мажи постари од 70 години. Овој наод нема клиничка важност, па затоа не е потребно намалување на дозата.

Кај пациенти со хронична нарушена функција на бубрезите кај кои клиренсот на креатинин се движи од 9 до 55 ml/min, диспозицијата на поединечна доза од 14C-финастерид со радиоактивен маркер не била поразлична од онаа кај здравите доброволци. Исто така, немало разлика ниту во врзувањето на протеините кај пациентите со нарушена бубрежна функција. Дел од метаболитите кои нормално се исфрлуваат преку бубрезите во тие случаи се исфрлуваат преку фецесот. Со оглед на тоа се чини дека екскрецијата преку фецесот се зголемува во зависност од намалувањето на екскрецијата на метаболити по уринарен пат. Кај пациентите со нарушена бубрежна функција кои не се на дијализа нема потреба од прилагодување на дозата.

Финастеридот е детектиран во цереброспиналната течност (ЦСТ) кај пациенти лекувани со финастерид во тек на 7-10 дена, но се чини дека лекот нема афинитет за концентрирање во ЦСТ. Исто така, финастерид бил откриен и во семената течност на субјекти кои примале 5 mg/дневно PROSCAR®. Количество финастерид во семената течност било за 50 до 100 пати помала во однос на дозата на финастерид (5 µg), така што тоа немало влијание врз нивото на циркулирачки дихидротестостерон кај возрасните мажи (види дел 5.3).

5.3. Претклинички податоци за безбедност

Пероралната доза на финастерид LD50 кај мажјаци и женки на глувци е приближно 500 mg/kg. Пероралната LD50 доза на финастерид кај мажјаци и женки на стаорци е приближно 400 и 1000 mg/kg.

КАРЦИНОГЕНОСТ И МУТАГЕНОСТ

Кај стаорци кои примаат финастерид во дози високи до 320 mg/kg/дневно (3200 повисоки од дозата што се препорачува за употреба кај луѓето 5 mg/дневно) во рамките на 24-месечна студија, не биле утврдени докази за канцерогено дејство на финастерид.

Во текот на 19-месечната студија кај глувци за утврдување на канцерогениот потенцијал на финастерид, било забележано статистички значајно ($p \leq 0.05$) покачување на инциденцата на тестикуларниот аденом на Лајдиговите клетки при примена на дози од 250 mg/kg/дневно (2500 пати повисоки од дозата препорачана за употреба кај луѓето- 5 mg/дневно); не биле утврдени аденоми кај глувци кои примале 2,5 или 25 mg/kg/дневно (25 и 250 пати повисоки од дозата која се препорачува за употреба кај луѓето-5 mg/дневно).

Кај глувците при примена на дози од 25 mg/kg/дневно и кај стаорци при примена на дози ≥ 40 mg/kg/дневно (250 и ≥ 400 пати повисоки од препорачаната доза за употреба кај луѓето- 5 mg/дневно), било забележано зголемување на инциденцата на хиперплазија на Лајдиговите клетки. И кај двата вида глодари третирани со високи дози финастерид била докажана позитивна корелација помеѓу пролиферативните промени на Лајдиговите клетки и порастот на вредностите на серумскиот лутенизирачки хормон (ЛХ) (2-3 пати над контролните вредности). Ова укажува на тоа дека промените на Лајдиговите клетки се секундарни во однос на покачените серумски вредности на лутенизирачки хормон (ЛХ), и дека не се резултат на директното дејство на финастерид.

Не биле утврдени промени на Лајдиговите клетки кај стаорци и кучиња лекувани со финастерид во времетраење од 1 година, со дози од 20 mg/kg/дневно и 45 mg/kg/дневно (200 и 450 пати повисоки од дозата препорачана за употреба кај луѓето- 5 mg/дневно) или кај глувци лекувани во времетраење од 19 месеци, со доза од 5 mg/kg/дневно (25 пати повисоки од дозата препорачана за употреба кај луѓето-5 mg/дневно).

Не се утврдени докази за мутагеност во текот на *in vitro* испитувањето за бактериска мутагеност, испитувањето за мутагеност кај клетките на цицачите и *in vitro* испитувањето за alkaline elution. Во *in vitro* испитување за хромозомската аберација, со примена на третман со високи концентрации финастерид (450- 550 µmol на оваријални клетки од кинески 'рчко беа третирани), бил забележан слаб пораст на хромозомските аберации. Овие концентрации се за 4000-5000 пати повисоки од највисоките плазматски вредности што се забелжуваат кај мажи на кои им е дадена вкупна доза од 5 mg. Понатаму, концентрациите (450-550 µmol) користени во *in vitro* студиите не можат да се постигнат во биолошки системи. Во текот на *in vivo* испитување за евентуални хромозомски аберации кај глувците не бил утврден пораст на хромозомски аберации во врска со лекувањето со финастерид даден во максимална толерантна доза (250 mg/kg/дневно; 2500 пати повеќе од дозата препорачана за употреба кај луѓето- 5 mg/дневно).

РЕПРОДУКТИВНИ СТУДИИ

Кај сексуално зрели зајаци од машки пол третирани со финастерид во дози од 80 mg/kg/дневно (800 пати

повеќе од дозата препорачана за употреба кај луѓето-5 mg/ дневно) во текот на 12 недели, не било утврдено влијание врз фертилноста, бројот на сперматозоидите или количеството ејакулат.

Кај сексуално зрели мажјаци на стаорци со примена на истите дози финастерид не биле утврдени значителни ефекти во поглед на фертилноста после 6 или 12 недели од лекувањето; сепак, кога лекувањето било продолжено на 24 или 30 недели, дошло до значително намалување на фертилноста поврзано со значително намалување на тежината на семените везикули и простатата. Сите овие дејства биле од реверзибилна природа во период од 6 недели по прекинувањето на лекувањето.

Намалувањето на фертилноста на стаорците лекувани со финастерид е резултат на неговото дејство врз помошните сексуални органи (простатата и семените везикули) што резултира со неможност да се формира семен чеп. Семениот чеп е неопходен за нормална фертилност кај стаорците и не е релевантен кај мажите кај кои не се формираат копулаторни чепови. Кај стаорците и зајациите не било утврдено влијание врз тестисите или парењето поврзано со употребата на лекот.

СТУДИИ ЗА ВЛИЈАНИЕТО НА ЛЕКОТ ВО ПОГЛЕД НА РАЗВОЈОТ

Кај машките подмладоци на бремените стаорци кои биле третирани со финастерид во дози од 100 µg/kg/дневно (1 до 1000 пати повеќе од дозата што се препорачува за употреба кај луѓето- 5 mg/ дневно), била забележана појава на хипоспадии во зависност од дозата, со инциденца од 3,6 до 100%. Понатаму, од бремените стаорци се раѓале подмладоци со намалена тежина на простатата и семените везикули, задоцнета препуцијална сепарација и развој на брадавица од минлив карактер, при примена на дози од ≥ 30 µg/kg/дневно (≥ 30 % од препорачаната доза за употреба кај луѓето- 5 mg/дневно), и намалено аногенитално растојание при примена финастерид во дози од ≥ 3 µg/kg/дневно ($\geq 3\%$ од дозата препорачана за употреба кај луѓето- 5 mg/дневно). Критичниот период во текот на кој може да се индицираат овие промени кај стаорците биле 16-17 ден од гестацијата.

Горе опишаните промени претставуваат очекувани фармаколошки дејства на инхибиторите на Тип II 5 алфа-редуктаза. Многу од промените, како на пример хипоспадиите, забележани кај мажјаците на стаорци кои биле изложени на финастерид *in utero* се слични на оние кои биле забележани кај новородените машки деца со генетски дефицит на Тип II 5 алфа- редуктаза. Не се забележани дејства на финастерид кај женскиот подмладок изложен на влијанието на финастерид *in utero* со која било доза од лекот.

Употребата на финастерид кај стаорци во период на доцна гестација и лактација резултирала со лесно намалена фертилност во првата генерација на машкиот подмладок (3 mg/kg/дневно; 30 пати повеќе од дозата што се препорачува за употреба кај луѓето- 5 mg/ дневно). Не биле утврдени развојни аномалии кај првата генерација на подмладокот без оглед на полот, како резултат на парењето на мажјаците на стаорци третирани со финастерид (80 mg/kg/дневно; 800 пати повеќе од препорачаната доза за употреба кај луѓето- 5 mg/ дневно) со женки кои не примале финастерид.

Не биле утврдени наоди за малформации кај фетусите на зајаци изложени *in utero* на финастерид во текот на 6-18 ден од гестацијата, на дози од 100 mg/kg/дневно (1000 пати повисоки од дозата препорачана за употреба кај луѓето, 5 mg/дневно).

Ефектите од изложувањето на финастерид *in utero* во текот на периодот на ембриогенезата и феталниот развој биле оценувани кај резус мајмуни (гестациски денови 20-100), вид кој е посличен на луѓето од зајациите или стаорците. Интравенозната употреба на финастерид кај бремени мајмуни во високи дози од 800 ng/дневно (барем 60 до 120 пати повисоки од највисоката проценета изложеност на бремени жени на финастерид, од семената течност на мажи кои го примаат лекот во доза од 5 mg/ дневно) не резултирала со абнормалности кај машките фетуси. Како потврда на релевантност на резус моделот во однос на феталниот развој кај луѓето, пероралната употреба на многу високи дози финастерид (2 mg/kg/дневно; 20 пати повеќе од препорачаната доза за употреба кај луѓето, 5 mg/дневно, или приближно 1-2 милиони пати повеќе од највисоката проценета изложеност на финастерид во семената течност на мажи кои земат 5

mg/дневно) кај бремени мајмуни резултирала со надворешни генитални аномалии кај машките фетуси. Не се утврдени други аномалии кај машките фетуси и аномалии кај женските фетуси поврзани со примената на финастерид во која било доза.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на есципиенси

Таблета:

Лактоза монохидрат, прежелатинизиран скроб, натриум скроб гликонат, магнезиум стеарат, натриум докусат, микрикристалин целулоза, жолт железно-оксид (Е 172)

Филм-обвивка:

Метилхидроксипропилцелулоза, хидроксипропил целулоза, титаниум диоксид (Е 171), талк, индиго кармин алуминиум лејк (Е 132)

6.2. Некомпатибилност

Без особености

6.3. Рок на траење

3 години

6.4. Начин на чување

Да се чува на температура до 30⁰С. Да се чува на темно место.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Примарно пакување-	ПВЦ/ПЕ/ПВДЦ блистер со алуминиум од едната страна
Секундарно пакување-	Картон

Достапен е во пакување од 14 и 28 таблети.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на лекот

Жените кои се бремени или потенцијално можат да забременат не треба да ракуваат со скршени или иситнети таблети PROSCAR[®] поради можноста за апсорпција на финастерид и потенцијалниот ризик за машкиот фетус (види дел 4.6). Таблетите PROSCAR[®] се обложени со филм, со што се превенира контакт со активната состојка при нормалното ракување, под услов таблетите да не се скршени или иситнети.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Претставништво ШЕРИНГ ПЛАУ ЦЕНТРАЛ ИСТ АГ – Скопје
Ул. Орце Николов бр. 75, Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

15-2966/11 од 04.07.2011

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ / ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

Датум на првото одобрение: 04.10.2004
Датум на последното обновување: 22.12.2009

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ