

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

PROSTIDE 5 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo PROSTIDE vsebuje kot učinkovino 5 mg finasterida.

pomožna snov: 106,4 mg laktoze monohidrata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravilo PROSTIDE je indicirano za zdravljenje in nadzorovanje benigne hiperplazije prostate (BHP) in za preprečitev uroloških dogodkov za:
  - zmanjšanje tveganja za akutno retenco urina,
  - zmanjšanje potrebe po kirurških posegih, vključno s transuretralno resekcijo prostate (TURP) in prostatektomijo.
- Zdravilo PROSTIDE zmanjšuje povečano prostato, izboljšuje pretok urina in izboljša simptome, ki so povezani z BHP.

Za zdravljenje z zdravilom PROSTIDE so primerni bolniki s povečano prostato.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek je ena 5 mg tableta na dan s hrano ali brez nje.

##### *Odmerjanje pri ledvični insuficienci*

Pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience (kreatininski očistek večji ali enak 0,15 ml/s [9 ml/min]) odmerka ni treba prilagajati, ker farmakokinetične študije pri njih niso pokazale nobene spremembe v razporeditvi finasterida.

##### *Odmerjanje pri starejših*

Pri starejših odmerka ni treba prilagajati, čeprav so farmakokinetične študije pokazale, da se izločanje finasterida nekoliko zmanjša pri bolnikih, starejših od 70 let.

#### 4.3 Kontraindikacije

Zdravilo PROSTIDE ni indicirano za uporabo pri ženskah ali otrocih.

Zdravilo PROSTIDE je kontraindicirano:

- pri preobčutljivosti za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov,

- v nosečnosti: uporaba v nosečnosti in pri ženskah, pri katerih obstaja možnost, da so noseče (glejte poglavje 4.6).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### *Splošno*

Bolnike z velikim rezidualnim volumnom urina in/ali zelo zmanjšanim pretokom urina je treba skrbno spremljati, da se izognemo zapletom obstruktivne uropatije. Možnosti operacije se ne sme izključiti.

##### *Vpliv na vrednosti PSA in odkrivanje raka na prostati*

Do sedaj niso dokazali nobene klinične koristi zdravljenja bolnikov z rakom na prostati z zdravilom PROSTIDE. V kontroliranih kliničnih študijah so spremljali bolnike z BHP in povišanimi serumskimi vrednostmi za prostato specifičnega antigena (PSA) s serijskimi določitvami vrednosti PSA in biopsijami prostate. V teh študijah BHP se ni pokazalo, da bi zdravilo PROSTIDE spremenilo stopnjo odkrivanja raka na prostati, in skupna pojavnost raka na prostati se v skupinah, zdravljenih z zdravilom PROSTIDE oz. placebom, ni pomembno razlikovala.

Priporočamo, da se pred začetkom zdravljenja in nato periodično med zdravljenjem bolnike digitalno rektalno pregleda in naredi tudi druge preiskave za ugotavljanje raka na prostati. Za odkrivanje raka na prostati se uporablja tudi določanje serumske vrednosti PSA. Na splošno so pri osnovni vrednosti PSA, večji od 10 ng/ml (Hybritech), nujne nadaljnje preiskave bolnika in razmisliti velja o biopsiji prostate. Pri vrednosti PSA med 4 in 10 ng/ml so priporočljive nadaljnje preiskave bolnika. Vrednosti PSA se pri ljudeh z rakom na prostati in ljudeh, ki raka na prostati nimajo, znatno prekrivajo, zato pri moških z BHP vrednosti PSA v mejah normale ne izključujejo raka na prostati, ne glede na zdravljenje z zdravilom PROSTIDE. Osnovna vrednost PSA, manjša od 4 ng/ml, ne izključuje raka na prostati.

Zdravilo PROSTIDE pri bolnikih z BHP celo ob prisotnosti raka na prostati zniža raven serumskih koncentracij PSA za približno 50 %. Pri ocenjevanju podatkov o PSA vrednostih je treba upoštevati, da se serumske PSA vrednosti pri bolnikih z BHP, ki se zdravijo z zdravilom PROSTIDE, znižajo. Znižanje ravni serumskega PSA ne izključuje možnosti sočasnega raka na prostati. To znižanje je napovedljivo za celoten obseg PSA vrednosti, čeprav lahko pri posameznem bolniku pride do odstopanj. Analiza podatkov PSA vrednosti preko 3.000 bolnikov v štiriletni, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji dolgotrajne učinkovitosti in varnosti zdravila PROSTIDE (Long-Term Efficacy and Safety Study - PLESS) je potrdila, da je pri tipičnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom PROSTIDE 6 mesecev ali več, treba vrednosti PSA podvojiti, da jih lahko primerjamo z normalnimi mejami PSA vrednosti pri nezdravljenih moških. Ta prilagoditev ohranja občutljivost in specifičnost PSA testa in ohranja njegovo sposobnost odkrivanja raka na prostati.

Vsako trajno povišanje vrednosti serumskega PSA pri bolnikih, zdravljenih s finasteridom, je treba skrbno ovrednotiti. Upoštevati je treba tudi možnost, da bolnik zdravila PROSTIDE ne jemlje po navodilih.

Zdravilo PROSTIDE ne zmanjša pomembno deleža prostega PSA (razmerje med prostim in skupnim PSA). Razmerje med prostim in skupnim PSA ostane konstantno celo pod vplivom zdravila PROSTIDE. Če kot pripomoček za odkrivanje raka na prostati uporabljamo delež prostega PSA, njegove vrednosti ni treba prilagajati.

##### *Vpliv zdravila na vrednosti laboratorijskih testov*

##### *Vpliv na vrednosti PSA*

Serumska koncentracija PSA je soodvisna od bolnikove starosti in velikosti prostate, velikost prostate pa je soodvisna od starosti bolnika. Ob vrednotenju laboratorijskih določitev PSA je treba upoštevati, da se vrednosti PSA pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom PROSTIDE, znižajo. Pri večini bolnikov je opazno hitro znižanje vrednosti PSA v prvih mesecih zdravljenja, potem pa se vrednosti ustalijo na novi osnovni vrednosti. Ta nova osnovna vrednost, izmerjena po zdravljenju, predstavlja približno polovico osnovne vrednosti, izmerjene pred zdravljenjem. Zato je treba pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom PROSTIDE 6 mesecev ali več, izmerjene PSA vrednosti podvojiti, da jih lahko primerjamo

z normalnimi mejami pri nezdravljenih moških. Za klinično interpretacijo glejte poglavje 4.4 - Vpliv na vrednosti PSA in odkrivanje raka na prostati.

#### *Rak dojke pri moških*

Pri moških, ki so v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila jemali 5 mg finasterida, so poročali o raku dojke. Zdravniki morajo svojim bolnikom naročiti, da takoj poročajo o kakršnihkoli spremembah na prsih, kot so bule, bolečine, ginekomastija ali izcedek iz bradavice.

#### *Uporaba pri otrocih*

Zdravilo PROSTIDE ni indicirano za uporabo pri otrocih. Varnosti in učinkovitosti pri otrocih niso dokazali.

#### *Laktoza*

1 filmsko obložena tableta vsebuje 106,4 mg laktoze monohidrata. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### *Jetrna insuficienca*

Vpliva jetrne insuficience na farmakokinetiko finasterida niso preučevali.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Ugotovili niso nobenih klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili. Finasterid se primarno presnavlja preko encimskega sistema citokrom P450 3A4, vendar kaže, da nanj bistveno ne vpliva. Čeprav ocenjujemo, da je verjetnost, da bi finasterid vplival na farmakokinetiko drugih učinkovin, majhna, je verjetno, da zaviralci in induktorji citokroma P450 3A4 vplivajo na koncentracijo finasterida v plazmi. Vendar pa je glede na postavljene varnostne okvire malo verjetno, da bi bilo kakršnokoli povečanje koncentracije zaradi sočasne uporabe takih zaviralcev klinično pomembno. Pri ljudeh so ga preizkušali skupaj z antipirinom, digoksinom, gliburidom, propranololom, teofilinom in varfarinom. Odkrili niso nobenih klinično pomembnih interakcij.

### **4.6 Nosečnost in dojenje**

#### *Nosečnost*

Zdravilo PROSTIDE je pri nosečih ženskah in pri ženskah, pri katerih obstaja možnost, da so noseče, kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Zaradi sposobnosti zaviralcev 5 $\alpha$ -reduktaze tipa II, da zavirajo pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron (DHT), lahko ta zdravila, vključno s finasteridom, če se uporabijo pri noseči ženski, povzročijo nenormalnosti zunanjih spolovil moškega zarodka.

#### *Izpostavitve finasteridu – tveganje za zarodek moškega spola*

Nosečnice in ženske, pri katerih obstaja možnost, da so noseče, ne smejo priti v stik z zdrobljenimi ali prelomljenimi tabletami PROSTIDE zaradi možne absorpcije finasterida in posledičnega tveganja za zarodek moškega spola (glejte poglavje 4.6). Tablete PROSTIDE so obložene, kar pri normalnem rokovanju z njimi, pri katerem ne pride do preloma ali zdreditve tablete, preprečuje stik z učinkovino.

Pri posameznikih, ki so prejeli 5 mg finasterida dnevno, so v semenski tekočini našli majhne količine finasterida. Ni znano, če ima izpostavljenost ženske semenski tekočini bolnika, ki jemlje finasterid, neželene učinke na plod moškega spola. Če je bolnikova spolna partnerica noseča ali obstaja možnost, da je noseča, priporočamo, da je čim manj izpostavljena semenski tekočini svojega partnerja.

#### *Dojenje*

Zdravilo PROSTIDE ni indicirano za uporabo pri ženskah.

Ni znano, če se finasterid izloča v materino mleko.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni nobenih podatkov, ki bi nakazovali, da zdravilo PROSTIDE vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

Najpogostejša neželena učinka sta impotenca in zmanjšan libido. Pojavita se na začetku zdravljenja in pri večini bolnikov tekom zdravljenja izgineta.

Neželeni učinki, o katerih so poročali tekom kliničnih preskušanj in/ali obdobja trženja zdravila so naštetih v spodnji tabeli.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena takole:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali tekom trženja zdravila, se ne da določiti, saj so le ti pridobljeni iz spontanega poročila.

Organski sistem	<i>pogostnost: neželeni učinek</i>
Preiskave	<i>pogosti: zmanjšan volumen ejakulata</i>
Srčne bolezni	<i>neznana pogostnost: palpitacije</i>
Bolezni kože in podkožja	<i>občasni: izpuščaji</i> <i>neznana pogostnost: pruritus, urtikarija</i>
Bolezni imunskega sistema	<i>neznana pogostnost: preobčutljivostne reakcije, vključno z otekanjem ustnic in obraza</i>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>neznana pogostnost: zvišane vrednosti jetrnih encimov</i>
Motnje reprodukcije in dojk	<i>pogosti: impotenca</i> <i>občasni: motnje ejakulacije, občutljivost in povečanje prsi</i> <i>neznana pogostnost: boleča moda</i>
Psihiatrične motnje	<i>občasni: zmanjšan libido</i>

Poleg tega so tekom kliničnih preskušanj in trženja poročali še o raku dojke pri moških (glejte poglavje 4.4).

#### *Študija MTOPS (Medical Therapy of Prostate Symptoms – Medicinsko zdravljenje simptomov prostate)*

V študiji MTOPS so primerjali uporabo finasterida 5 mg/dan (n=768), doksazosina 4 ali 8 mg/dan (n=756), kombinacije finasterida 5 mg/dan in doksazosina 4 ali 8 mg/dan (n=786) ter placebo (n=737). V tej študiji sta bila profila varnosti in tolerabilnosti kombiniranega zdravljenja večinoma skladna s profili posameznih komponent. Pojavnost motenj ejakulacije pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo, je bila primerljiva z vsoto pojavnosti tega neželenega učinka za posamezni učinkovini.

#### *Ostali dolgoročno pridobljeni podatki*

V 7-letnem s placebom primerjanem preskušanju, ki je vključevalo 18.882 zdravih moških, od katerih je 9.060 imelo na voljo za analizo podatke aspiracijske igelne biopsije, je bil rak prostate odkrit pri 803 (18,4 %) moških, ki so dobivali PROSTIDE, in 1.147 (24,4 %) moških, ki so dobivali placebo. V skupini, ki je dobivala PROSTIDE, je 280 (6,4 %) moških imelo raka prostate z Gleasonovim indeksom 7-10, odkritega z aspiracijsko igelno biopsijo, proti 237 (5,1 %) moškim v skupini, ki je

dobivala placebo. Dodatne analize nakazujejo, da povečanje prevalence raka prostate visoke stopnje, ki so ga opazili v skupini, ki je jemala zdravilo PROSTIDE, lahko razložimo z lažnimi vrednostmi detekcije zaradi učinka zdravila PROSTIDE na volumen prostate. Od vseh v študiji odkritih primerih raka prostate jih je bilo ob diagnozi približno 98 % uvrščenih med intrakapsularne (klinični stadij T1 ali T2). Klinični pomen Gleasonovega indeksa 7-10 ni znan.

#### *Izvidi laboratorijskih testov*

Pri ocenjevanju laboratorijskih določitev PSA je potrebno upoštevati, da se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom PROSTIDE, vrednosti PSA znižajo (glejte poglavje 4.4).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Bolniki so prejeli enkratne odmerke zdravila PROSTIDE do 400 mg ali pa so 3 mesece prejeli večkratne odmerke zdravila PROSTIDE do 80 mg/dan. Neželenih učinkov pri tem niso imeli.

Ne priporočamo nobenega specifičnega zdravljenja predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje benigne hipertrofije prostate, zaviralci testosteron-5-alfa reduktaze, oznaka ATC: G04CB01

PROSTIDE, sintezno pridobljena 4-azasteroidna spojina, je specifični zaviralec 5 $\alpha$ -reduktaze tipa II, intracelularnega encima, ki presnavlja testosteron v močnejši androgen dihidrotestosteron (DHT). Pri BHP je povečanje prostate odvisno od pretvorbe testosterona v DHT v prostati. PROSTIDE je visoko učinkovit pri zmanjševanju cirkulirajočega in znotrajprostatnega DHT. Finasterid nima afinitete do androgenega receptorja.

V študiji PLESS so ocenili učinek zdravljenja z zdravilom PROSTIDE na z BHP povezane urološke dogodke (kirurški posegi (npr. transuretralna resekcija prostate in prostatektomija) ali akutna retenca urina, kjer je bila potrebna kateterizacija). Študija je trajala 4 leta in je vključevala 3016 bolnikov z zmernimi do hudimi simptomi BHP. V tej dvojno slepi, randomizirani, s placebo primerjani multicentrični študiji je zdravljenje z zdravilom PROSTIDE zmanjšalo tveganje za vse urološke dogodke za 51 %. Povezano je bilo tudi z opaznim in trajnim zmanjšanjem volumna prostate ter s trajnim povečanjem največje hitrosti pretoka urina in izboljšanjem simptomov.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### *Absorpcija*

Največje plazemske koncentracije finasterida so dosežene približno dve uri po odmerku. Absorpcija se zaključi po šestih do osmih urah. Glede na intravenski referenčni odmerek je biološka uporabnost finasterida po peroralnem odmerku približno 80 %. Hrana na biološko uporabnost ne vpliva.

#### *Porazdelitev*

Vezava na proteine je približno 93 %. Porazdelitveni volumen finasterida je približno 76 litrov. Študija z večkratnimi odmerki je pokazala počasno kopičenje majhnih količin finasterida. Po dnevnom odmerjanju 5 mg/dan so v stanju dinamičnega ravnovesja plazemske koncentracije finasterida tik pred naslednjim odmerkom ocenjene na 8-10 ng/ml in ostajajo ves čas stabilne.

Finasterid so našli v cerebrospinalni tekočini bolnikov, ki so se 7 - 10 dni zdravili s finasteridom, vendar pa se učinkovina tam ni prednostno kopičila. Finasterid so našli tudi v semenski tekočini posameznikov, ki so prejeli PROSTIDE 5 mg/dan. Količina finasterida v semenski tekočini je bila 50 do 100-krat manjša od odmerka finasterida (5  $\mu$ g), ki ni imel nobenega učinka na vrednosti cirkulirajočega DHT pri odraslih moških.

### *Presnova*

Po peroralnem odmerku <sup>14</sup>C-finasterida pri človeku se je 39 % odmerka izločilo v urin v obliki presnovkov (v urin se praktično ni izločilo nič nespremenjene zdravilne učinkovine), 57 % celotnega odmerka pa v blato. V tej študiji so določili dva presnovka finasterida, ki pa imata v primerjavi s finasteridom le šibko inhibitorno delovanje na 5 $\alpha$ -reduktazo.

### *Izločanje*

Povprečni plazemski eliminacijski razpolovni čas finasterida je 6 ur. Plazemski očistek finasterida je približno 165 ml/min. Po peroralnem odmerku <sup>14</sup>C-finasterida pri moških se 39 % odmerka izloči z urinom v obliki presnovkov (v urin se ni izločilo praktično nič nespremenjene učinkovine), 57 % celotnega odmerka pa se izloči z blatom.

Pri starejših se hitrost izločanja finasterida nekoliko zmanjša. Ko se oseba stara, se srednji razpolovni čas podaljša s približno 6 ur pri moških, starih od 18 - 60 let, na 8 ur pri moških, starejših od 70 let. Ta podatek ni klinično pomemben in zato zmanjšanje odmerkov ni upravičeno.

Pri bolnikih s kronično okvaro ledvic, pri katerih je kreatininski očistek med 9 in 55 ml/min, se razporeditev enkratnega odmerka <sup>14</sup>C-finasterida ni razlikovala od razporeditve pri zdravih prostovoljcih. Pri teh bolnikih vezava finasterida na proteine prav tako ni bila drugačna od tiste pri zdravih prostovoljcih. Delež presnovkov, ki se normalno izločijo z urinom, se je izločil z blatom. Kaže torej, da povečano izločanje z blatom nadomesti zmanjšano izločanje presnovkov z urinom. Pri nedializiranih bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Podatki o toksičnosti, genotoksičnosti in karcinogenosti večkratnih odmerkov ter farmakološki podatki o varnosti iz študij na živalih niso pokazali tveganja glede varnosti za človeka. Opravili so tudi toksikokinetične študije in študije biotransformacije. Študije na rhesus opicah so pokazale, da majhna količina finasterida, ki so jo odkrili v spermi, ne predstavlja tveganja za razvijajoči se moški zarodek.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat  
predgeliran škrob  
natrijev karboksimetilškrob  
natrijev dokusat  
mikrokristalna celuloza (E 460)  
magnezijev stearat (E 572)  
hipromeloza (E 464)  
hidroksipropilceluloza (E 463)  
titanov dioksid (E 171)  
rumeni železov oksid (E 172)  
smukec  
indigo karmin (E 132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla po 28 tablet (2 x 14 tablet v pretisnem omotu)

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Noseče ženske ali ženske, pri katerih obstaja možnost da so noseče, ne smejo priti v stik z zdrobljenimi ali prelomljenimi tabletami (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila, d.o.o.  
Šmartinska cesta 140  
1000 Ljubljana  
Slovenija

### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-585/08

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Pridobitev dovoljenja za promet: 28.04.1997  
Podaljšanje dovoljenja za promet: 01.04.2008

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14.07.2010