

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ
PROSCAR
(finasteride, MSD)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ
PROSCAR**

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5mg φιναστερίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το PROSCAR ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της Καλοήθους Υπερπλασίας του Προστάτου (ΚΥΠ) σε ασθενείς με διογκωμένο προστάτη για την μείωση του όγκου του προστάτου, την βελτίωση της ροής των ούρων και των συμπτωμάτων της ΚΥΠ, τη μείωση του κινδύνου της οξείας επίσχεσης ούρων και της ανάγκης χειρουργικής επεμβάσεως για διουρηθρική εκτομή του προστάτου και προστατεκτομή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση είναι 5mg την ημέρα, με ή χωρίς τροφή. Παρά το γεγονός ότι βελτίωση μπορεί να εμφανιστεί από νωρίς, τουλάχιστον 6 μήνες θεραπείας με PROSCAR είναι απαραίτητοι για να εκτιμηθεί αν έχει επιτευχθεί ωφέλιμη ανταπόκριση. Περιοδικές εκτιμήσεις της κλινικής απόκρισης, πρέπει να γίνονται προκειμένου να αξιολογηθεί εάν έχει επιτευχθεί κλινική ανταπόκριση.

Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται κάποια δοσολογική αναπροσαρμογή σε ασθενείς με οποιοδήποτε βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης τόσο χαμηλή όσο 9 ml/min) καθώς από μελέτες φαρμακοκινητικής δεν παρουσιάστηκε κάποια αλλαγή στην διαθεσιμότητα της φιναστερίδης.

Δοσολογία σε ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται κάποια αναπροσαρμογή της δοσολογίας αν και μελέτες φαρμακοκινητικής δείχνουν ότι η απέκκριση της φιναστερίδης είναι ελάχιστα πιο μειωμένη σε ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών.

Δοσολογία σε ηπατική ανεπάρκεια

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χορήγηση της φιναστερίδης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

4.3 Αντενδείξεις

Το PROSCAR δεν ενδείκνυται στις γυναίκες ή στα παιδιά.

Το PROSCAR αντενδείκνυται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του φαρμάκου.
- Κύηση. Η φιναστερίδη αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλέπε παραγράφους 4.4. Ειδικές Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, Εγκυμοσύνη και Έκθεση σε φιναστερίδη-Κίνδυνος για άρρεν έμβρυο και 4.6 Κύηση και γαλουχία).

4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

Το PROSCAR δεν ενδείκνυται για χρήση στα παιδιά (βλέπε παρ. 4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ, Παιδιατρική χρήση), ή γυναίκες (βλέπε παρ.4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, Κύηση Έκθεση σε φιναστερίδη-Κίνδυνος για άρρεν έμβρυο και 4.6. Κύηση και γαλουχία).

ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ-ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΑΡΡΕΝ ΕΜΒΡΥΟ

Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή μπορεί να μείνουν έγκυες δεν πρέπει να έρχονται σε επαφή με θρυμματισμένα ή σπασμένα δισκία PROSCAR εξαιτίας της πιθανότητας αποβολής λόγω της φιναστερίδης και τον επακόλουθο κίνδυνο για το άρρεν έμβρυο (βλέπε παρ. 4.6. Κύηση και Γαλουχία). Τα δισκία PROSCAR είναι επικαλυμμένα και αποτρέπουν την επαφή με δραστικό συστατικό όταν χρησιμοποιούνται κανονικά, με την προϋπόθεση ότι τα δισκία δεν έχουν σπάσει ή δεν έχουν θρυμματισθεί.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται φιναστερίδη δεν θα πρέπει να δώσουν αίμα για ένα μήνα μετά την διακοπή της θεραπείας.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Γενικά

Οι ασθενείς που έχουν μεγάλο υπόλειμμα ούρων και/ή ισχυρά μειωμένη ροή ούρων θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για αποφρακτική ουροπάθεια.

Επίδραση στο PSA και έλεγχος για καρκίνο

Δεν έχει παρουσιαστεί μέχρι τώρα κάποιο κλινικό όφελος στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν θεραπεία με PROSCAR. Ασθενείς με ΚΥΠ και αυξημένο PSA παρακολούθηθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με επανηλειμένες μετρήσεις PSA και βιοψίες του προστάτη. Σε αυτές τις μελέτες το PROSCAR δε φάνηκε να μεταβάλλει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη δεν ήταν

σημαντικά διαφορετική στους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με PROSCAR ή placebo.

Δακτυλική εξέταση δια του ορθού, καθώς και άλλες εξετάσεις για καρκίνο του προστάτη πρέπει να γίνονται στους ασθενείς με ΚΥΠ πριν την έναρξη θεραπείας με PROSCAR, καθώς και περιοδικά μετά την έναρξή της. Το PSA του πλάσματος χρησιμοποιείται σαν μια από τις ουσίες που ελέγχονται για την ανίχνευση καρκίνου του προστάτη.

Γενικά μια βασική τιμή για το PSA > 10 ng/ml (Hybritech) προϋποθέτει περαιτέρω έλεγχο και βιοψία. Για επίπεδα PSA μεταξύ 4 και 10 ng/ml, περαιτέρω έλεγχος θεωρείται ενδεδειγμένος. Υπάρχει αξιοσημείωτη υπερκάλυψη μεταξύ των τιμών του PSA σε άνδρες με και χωρίς καρκίνο του προστάτη. Για το λόγο αυτό σε άνδρες με ΚΥΠ, τιμές του PSA εντός των φυσιολογικών ορίων αναφοράς δεν αποκλείει τον καρκίνο του προστάτη ανεξάρτητα από τη θεραπεία με PROSCAR. Μια τιμή του PSA < 4 ng/ml δεν αποκλείει την ύπαρξη καρκίνου του προστάτη.

Το PROSCAR μειώνει τα επίπεδα του PSA στο πλάσμα περίπου κατά 50% σε ασθενείς με ΚΥΠ ακόμα και κατά την παρουσία καρκίνου του προστάτη. Η μείωση αυτή των επιπέδων του PSA στον ορό, στους ασθενείς με ΚΥΠ που θεραπεύονται με PROSCAR πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν όταν γίνεται εκτίμηση των δεδομένων για το PSA και δεν αποκλείει ταυτόχρονη ύπαρξη καρκίνου του προστάτη. Η μείωση αυτή είναι προβλέψιμη για όλο το φάσμα των τιμών PSA αν και μπορεί να ποικίλλει σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Ανάλυση των τιμών του PSA από περισσότερους από 3.000 ασθενείς σε μια διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με placebo, μελέτη διάρκειας τεσσάρων χρόνων του PROSCAR όπου μελετήθηκε η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (PROSCAR Long-term Efficacy and Safety Study, PLESS) επιβεβαίωσε ότι στους συνήθεις ασθενείς που θεραπεύονται με PROSCAR για έξι μήνες ή περισσότερο, οι τιμές PSA θα πρέπει να διπλασιασθούν προκειμένου να συγκριθούν με τις φυσιολογικές τιμές σε άνδρες που δεν λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή. Η προσαρμογή αυτή διατηρεί την ευαισθησία και ειδικότητα του PSA και διατηρεί την ικανότητα του να ανιχνεύει τον καρκίνο του προστάτη. Οποιαδήποτε υφιστάμενη αύξηση των επιπέδων του PSA κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PROSCAR πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά, περιλαμβανομένης και της περίπτωσης να μην υπάρχει συμμόρφωση στη θεραπεία με PROSCAR.

Φάρμακο/εργαστηριακός έλεγχος αλληλεπιδράσεων

Επίδραση στα επίπεδα PSA

Οι συγκεντρώσεις του PSA στον ορό συσχετίζονται με την ηλικία του ασθενή και τον όγκο του προστάτη, και ο όγκος του προστάτη συσχετίζεται με την ηλικία του ασθενή.

Κατά την εργαστηριακό έλεγχο των επιπέδων του PSA, πρέπει να ληφθεί υπόψιν το γεγονός ότι τα επίπεδα του PSA μειώνονται στους ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με PROSCAR. Στους περισσότερους ασθενείς, μια ταχεία μείωση του PSA παρατηρείται στους πρώτους μήνες θεραπείας και στη συνέχεια τα επίπεδα του PSA σταθεροποιούνται σε μια νέα τιμή. Η νέα αυτή τιμή προσεγγίζει τη μισή

της προ της θεραπείας τιμής.

Γι αυτό το λόγο στους συνήθεις ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με PROSCAR για έξι μήνες ή περισσότερο, οι τιμές PSA θα πρέπει να διπλασιασθούν προκειμένου να συγκριθούν με τις φυσιολογικές τιμές σε άνδρες που δεν λαμβάνουν θεραπεία. Για κλινική ερμηνεία βλέπε παρ. 4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ, Επίδραση στο PSA και έλεγχος για καρκίνο του προστάτη.

Οι αθλητές που συμμετέχουν σε αγώνες πρέπει να ενημερώνουν τον οργανισμό Worldwide Anti-Doping Agency(WADA) πριν από την χρήση αυτού του προϊόντος, επειδή η φιναστερίδη μπορεί να παρεμποδίσει τους ελέγχους anti-doping. Η φιναστερίδη δεν είναι στεροειδές αναβολικού τύπου και δεν αυξάνει την απόδοση των αθλητών.

Παιδιατρική Χρήση

Το PROSCAR δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.

Τα δισκία PROSCAR περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα ανεκτικότητας στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή με σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης –γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πιστοποιηθεί αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα με κλινική σπουδαιότητα. Το PROSCAR δε φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά το κυτόχρωμα P450-το ένζυμικό σύστημα όπου συνδέονται τα φάρμακα κατά το μεταβολισμό τους. Συστατικά τα οποία έχουν μελετηθεί στον άνθρωπο έχουν συμπεριλάβει την προπρανολόλη, διγοξίνη, γλυβουρίδη, βαρφαρίνη, θεοφυλλίνη και αντιτυρίνη χωρίς να βρεθούν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Αντιτυρίνη: Η αντιτυρίνη χρησιμοποιείται ως πρότυπο, για τα φάρμακα που μεταβολίζονται από το ίδιο ισοενζυματικό κυτόχρωμα P450. Σε 12 ασθενείς που έλαβαν PROSCAR 10mg/ημερησίως για 28 ημέρες, το PROSCAR δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της αντιτυρίνης ή των μεταβολιτών αυτής.

Προπρανολόλη: Σε 19 υγιείς εθελοντές που έλαβαν PROSCAR 5mg/ημερησίως για 10 ημέρες, το PROSCAR δεν επηρέασε τη δραστηριότητα των βήτα-αδρενεργικών αναστολέων ή τις συγκεντρώσεις του πλάσματος των εναντιομερών της προπρανολόλης μετά από χορήγηση μιας δόσης προπρανολόλης.

Διγοξίνη: Σε 17 υγιείς εθελοντές που έλαβαν PROSCAR 5mg/ημερησίως για 10 ημέρες, ταυτόχρονη χορήγηση πολλαπλών δόσεων PROSCAR και μιας δόσης διγοξίνης δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα για τη διγοξίνη και για τους ανοσολογικά ενεργούς μεταβολίτες της.

Θεοφυλλίνη: Σε 12 υγιείς ασθενείς εθελοντές που έλαβαν PROSCAR 5mg/ημερησίως για 8 ημέρες, το PROSCAR αύξησε σημαντικά την κάθαρση της θεοφυλλίνης κατά 7% και μείωσε τη διάρκεια ημι-ζωής της κατά 10% μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της θεοφυλλίνης. Οι αλλαγές αυτές δεν ήταν κλινικά σημαντικές.

Βαρφαρίνη: Σε 12 ασθενείς χρόνια θεραπευόμενους με βαρφαρίνη, ο χρόνος προθρομβίνης και οι συγκεντρώσεις των εναντιομερών της βαρφαρίνης στο πλάσμα, δεν μεταβλήθηκαν μετά από θεραπεία με PROSCAR 5mg/ημερησίως για 14 ημέρες.

Άλλη ταυτόχρονη θεραπεία

Παρά το ότι συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν έχουν γίνει, το PROSCAR χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα σε κλινικές μελέτες με α -αναστολείς αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (MEA), ακεταμινοφένη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, αναλγητικά, αντιεπιληπτικά, βήτα-αδρενεργικούς αναστολείς, διουρητικά, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, καρδιακά νιτρώδη, αναστολείς της HMG-CoA ρεδοκτάσης, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, βενζοδιαπεζίνες, H₂-ανταγωνιστές και κινολόνες, χωρίς να εμφανιστούν κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Βλέπε παρ. 4.3 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Το PROSCAR δεν ενδείκνυται για χρήση από τις γυναίκες

Το PROSCAR αντενδείκνυται για χρήση σε γυναίκες που είναι ή που μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ.παρ. 4.3. Αντενδείξεις)

Εξαιτίας της ικανότητας των αναστολέων της 5- α ρεδοκτάσης να εμποδίζουν τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε DHT, αυτές οι δραστικές ουσίες συμπεριλαμβανομένης της φιναστερίδης μπορεί να προκαλέσουν ανωμαλίες στα εξωτερικά γεννητικά όργανα άρρενος εμβρύου, που φέρει γυναίκα που εγκυμονεί και λαμβάνει φιναστερίδη.

Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή μπορεί να μείνουν έγκυες δεν πρέπει να έρχονται σε επαφή με θρυμματισμένα ή σπασμένα δισκία PROSCAR εξαιτίας της πιθανότητας αποβολής λόγω της φιναστερίδης και τον επακόλουθο κίνδυνο για

το άρρεν έμβρυο. Τα δισκία PROSCAR είναι επικαλυμμένα και αποτρέπουν την επαφή με δραστικό συστατικό όταν χρησιμοποιούνται κανονικά, με την προϋπόθεση ότι τα δισκία δεν έχουν σπάσει ή δεν έχουν θρυμματισθεί.

Μικρές ποσότητες φιναστερίδης έχουν ανιχνευθεί στο σπέρμα ατόμων που λάμβαναν 5mg φιναστερίδη ημερησίως. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό έχει επιπτώσεις στο άρρεν έμβρυο. Για το λόγο αυτό σε περίπτωση κύησης συνιστάται η χρήση προφυλακτικού ή η διακοπή της φιναστερίδης.

Χρήση κατά την γαλουχία

Το PROSCAR δεν ενδείκνυται για χρήση από τις γυναίκες. Δεν είναι γνωστό αν το PROSCAR απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το PROSCAR δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης ή χρήσης μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το PROSCAR είναι γενικά καλά ανεκτό. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και παροδικές.

Στη μελέτη PLESS, 1524 ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με PROSCAR 5mg ημερησίως και 1516 ασθενείς που ελάμβαναν placebo, αξιολογήθηκαν ως προς την ασφάλεια για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 4 έτη, 4.9% (74 ασθενείς) σταμάτησαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέθηκαν με το PROSCAR σε σύγκριση με το 3.3% (50 ασθενείς) που ελάμβαναν placebo 3.7% (57 ασθενείς) που ελάμβαναν θεραπεία με PROSCAR και 2.1% (32 ασθενείς) που ελάμβαναν placebo σταμάτησαν τη θεραπεία σαν αποτέλεσμα ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη σεξουαλική λειτουργία και οποίες ήταν οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι μόνες κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν από τους ερευνητές δυνατόν, πιθανόν ή σίγουρα σχετιζόμενες με το φάρμακο, για τις οποίες η πιθανότητα εμφάνισης με το PROSCAR ήταν $\geq 1\%$ και μεγαλύτερη από το placebo σε όλη τη διάρκεια των 4 ετών της μελέτης, ήταν εκείνες που σχετίζονταν με τη σεξουαλική λειτουργία, τους μαστούς, και το δέρμα (ερύθημα).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανάλογα με την συχνότητα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη κατηγοριοποίηση:

Πολύ συχνές: $> 1/10$ ($>10\%$)

Συχνές : $> 1/100$, $< 1/10$ ($>1\%$ και $<10\%$)

Όχι συχνές: $> 1/1.000$, $< 1/100$ ($>0.1\%$ και $<1\%$)

Σπάνιες: $> 1/10.000$, $< 1/1.000$ ($>0.01\%$ και $<0.1\%$)

Πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$ ($< 0.01\%$)

Κατά τον πρώτο χρόνο της μελέτης παρατηρήθηκαν:

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Συχνές : (>1% και <10%)

Ανικανότητα (8,1% των ασθενών που ελάμβαναν PROSCAR σε σύγκριση με το 3,7% των ασθενών που ελάμβαναν placebo),

Όχι συχνές: (>0.1% και <1%)

Διαταραχές στην εκσπερμάτωση (0.8% για το PROSCAR, 0.1% για το placebo).

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Μειωμένη libido (6.4% για το PROSCAR, 3.4% για το placebo).

Κατά τα έτη 2-4 της μελέτης δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων θεραπείας ως προς τα ποσοστά εμφάνισης αυτών των τριών ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα συνολικά ποσοστά στα έτη 2-4 ήταν:

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Συχνές : (>1% και <10%)

Ανικανότητα (5.1% για το PROSCAR, 5.1% για το placebo),

Όχι συχνές: (>0.1% και <1%)

Διαταραχές στην εκσπερμάτωση (0.2% για το PROSCAR, 0.1% για το placebo).

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές : (>1% και <10%)

Μειωμένη libido (2.6% για το PROSCAR, 2.6% για το placebo).

Τον πρώτο χρόνο αναφέρθηκε μειωμένος όγκος εκσπερμάτωσης σε ποσοστά 3.7% και 0.8% των ασθενών σε PROSCAR και placebo αντιστοίχως, στα έτη 2-4 το συνολικό ποσοστό ήταν 1.5% για το PROSCAR και 0.5% για το placebo.

Επίσης κατά τον πρώτο χρόνο της μελέτης παρατηρήθηκαν:

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Όχι συχνές: (>0.1% και <1%)

Αύξηση μαστών (0.5% για το PROSCAR και 0.1% για το placebo)

Ευαισθησία στους μαστούς (0.4% για το PROSCAR και 0.1% για το placebo)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: (>0.1% και <1%)

Εξάνθημα (0.5% για το PROSCAR και 0.1% για το placebo)

Τα έτη 2-4 τα συνολικά ποσοστά ήταν αύξηση μαστών (1.8% για το PROSCAR και 1.1% για το placebo), ευαισθησία στους μαστούς (0.7% για το PROSCAR και 0.3% για το placebo) και εξάνθημα (0.5% για το PROSCAR και 0.1% για το placebo)

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ελεγχόμενες με placebo μελέτες Φάσης ΙΙΙ διάρκειας 1 έτους και στις επεκτάσεις αυτών διάρκειας 5 έτη που συμπεριελάμβαναν 853 ασθενείς που θεραπεύτηκαν για 5-6 έτη, ήταν παρόμοιο με αυτό που αναφέρθηκε στα έτη 2-4 στη μελέτη PLESS.

Δεν υπάρχουν στοιχεία αύξησης της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με την αυξανόμενη διάρκεια θεραπείας με PROSCAR. Η συχνότητα εμφάνισης νέων σεξουαλικών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το φάρμακο, μειώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Στοιχεία από μελέτες μεγάλης διάρκειας

Σε μία μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 7-ετών, η οποία περιελάμβανε 18.882 υγιείς άνδρες για τους 9.060 (18.4%) από τους οποίους υπήρχαν στοιχεία βιοψίας προστάτη (με βελόνη), καρκίνος του προστάτη διαπιστώθηκε σε 803(18.4%) άνδρες που έπαιρναν PROSCAR και 1147(24.4%) που έπαιρναν εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα του PROSCAR 280 άνδρες(6.4%) είχαν προστατικό καρκίνο με σκορ 7-10 έναντι 237(5.1%) της ομάδας ελέγχου.

Από το σύνολο των περιστατικών με προστατικό καρκίνο το 98% ταξινομήθηκε ως ενδοκαψικός (στάδιο T1 ή T2). Η σχέση μεταξύ μακροχρόνιας χρήσης του PROSCAR και νεοπλασμάτων με σκορ Gleason 7-10 είναι άγνωστη.

Οι κάτωθι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου του οιδήματος χειλέων
- Άλγος όρχεων.

Εργαστηριακά ευρήματα

Όταν αξιολογούνται εργαστηριακά αποτελέσματα του PSA, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στο γεγονός ότι τα επίπεδα PSA μειώνονται στους ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με PROSCAR (βλ. 4.4. Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις, ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ).

Καμμία άλλη διαφορά στις συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών που θεραπεύονται με placebo ή PROSCAR.

4.9 Υπερδοσολογία

Ασθενείς έλαβαν μία δόση PROSCAR έως και 400mg και πολλαπλές δόσεις PROSCAR έως και 80mg/ημερησίως για τρεις μήνες, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Καμμία συγκεκριμένη αγωγή δεν συστήνεται σε τυχόν υπερδοσολογία με PROSCAR.

Σημαντική θνησιμότητα παρατηρήθηκε σε αρσενικά και θηλυκά ποντίκια σε χορήγησης μιας από του στόματος δόσης έως 1500mg/m² (500mg/Kg) και σε θηλυκούς και αρσενικούς αρουραίους σε μια από του στόματος δόση έως 2360

mg/m² (400mg/Kg), 5900 mg/m² (1000mg/Kg) αντίστοιχα.

5.1 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: G04CB01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Η καλοήθης Υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ) παρουσιάζεται στην πλειονότητα των ανδρών άνω των 50 ετών και η συχνότητα της νόσου αυξάνει με την ηλικία. Από επιδημιολογικές μελέτες προκύπτει ότι η αύξηση του μεγέθους του προστατικού αδένου συνδέεται με 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για οξεία επίσχεση ούρων και εγχείρηση του προστάτη. Οι άνδρες με μεγάλο μέγεθος προστάτη είναι επίσης 3 φορές πιο πιθανό να είχαν μετρίου έως σοβαρού βαθμού ουρολογικά συμπτώματα ή μια μείωση στη ροή των ούρων από τους άνδρες με μικρότερο προστάτη.

Η ανάπτυξη και η αύξηση του μεγέθους του προστατικού αδένου καθώς και η επακόλουθη ΚΥΠ εξαρτάται από το ισχυρό ανδρογόνο 5-α διυδροτεστοστερόνη (DHT). Η τεστοστερόνη που εκκρίνεται από τους όρχεις και τα επινεφρίδια, μετατρέπεται γρήγορα σε DHT από το ένζυμο 5α-ρεδουκτάση πρωταρχικά στον προστατικό αδένου, το ήπαρ και το δέρμα όπου στη συνέχεια δεσμεύεται εκλεκτικά στον πυρήνα των κυττάρων αυτών των ιστών.

Η φιναστερίδη είναι ένας συναγωνιστικός και εξειδικευμένος αναστολέας της 5α-ρεδουκτάσης, με την οποία σχηματίζει προοδευτικά ένα σταθερό ενζυμικό σύμπλοκο, του οποίου η διάσπαση είναι εξαιρετικά αργή (t_{1/2}-30 ημέρες). *In vivo* και *In vitro* φιναστερίδη έχει δείξει ότι είναι ένας ειδικός αναστολέας τύπου II της 5α-ρεδουκτάσης και δεν έχει συγγένεια με τους υποδοχείς των ανδρογόνων.

Μια από του στόματος δόση φιναστερίδης 5mg, προκαλεί γρήγορη μείωση στη συγκέντρωση της DHT στο πλάσμα με το μέγιστο αποτέλεσμα να εμφανίζεται 8 ώρες μετά την πρώτη δόση. Καθώς τα επίπεδα της φιναστερίδης ποικίλουν καθ'όλο το 24ωρο, τα επίπεδα της DHT παραμένουν σταθερά κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου δεικνύοντας ότι οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα δε σχετίζονται άμεσα με τις συγκεντρώσεις της DHT στο πλάσμα.

Σε ασθενείς με ΚΥΠ, η φιναστερίδη όταν δόθηκε για 4 χρόνια σε δόση 5mg/ημέρα έδειξε ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις της DHT στην κυκλοφορία περίπου κατά 70% και επίσης συνδέθηκε με μια μέση μείωση στον όγκο του προστάτη περίπου κατά 20%. Επιπλέον το PSA μειώθηκε περίπου κατά 50% από τις αρχικές τιμές, δείχνοντας έτσι μια μείωση στην αύξηση των προστατικών επιθηλιακών κυττάρων. Η καταστολή της DHT και η υποστροφή στην υπερπλασία του προστάτη μαζί με τη συνοδή μείωση στα επίπεδα του PSA

διατηρήθηκαν σε μελέτες διάρκειας έως 4 χρόνων. Σε αυτές τις μελέτες τα επίπεδα της τεστοστερόνης στην κυκλοφορία αυξήθηκαν περίπου κατά 10-20%, ωστόσο παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων.

Όταν το PROSCAR δόθηκε για 7-10 ημέρες σε ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε προστατεκτομή, το φάρμακο προκάλεσε μείωση της ενδοπροστατικής DHT περίπου κατά 80%. Η ενδοπροστατική συγκέντρωση της τεστοστερόνης αυξήθηκε έως 10 φορές πάνω από τα προ-θεραπείας επίπεδα.

Σε υγιείς άνδρες εθελοντές που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με PROSCAR για 14 ημέρες, διακοπή της θεραπείας είχε ως αποτέλεσμα την επαναφορά των επιπέδων της DHT στο πλάσμα στα προ-θεραπείας επίπεδα μέσα σε 2 εβδομάδες. Σε ασθενείς που έλαβαν PROSCAR για τρεις μήνες, ο όγκος του προστάτη, που ελαττώθηκε περίπου κατά 20% είχε ως αποτέλεσμα την επαναφορά του όγκου του προστάτη στα προ της θεραπείας επίπεδα μετά από περίπου τρεις μήνες διακοπή της θεραπείας.

Η φιναστερίδη δεν είχε κάποια επίδραση συγκρινόμενη με το placebo στα επίπεδα της κυκλοφορούσας κορτιζόλης, οιστραδιόλης, προλακτίνης, θυροειδοτρόπου ορμόνης ή θυροξίνης. Επίσης δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στο λιπιδικό προφίλ του πλάσματος (π.χ. ολική χοληστερόλη, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες και τρυγλικερίδια) ή στη μέση οστική πυκνότητα. Παρατηρήθηκε αύξηση περίπου 15% στη λουτεϊνοτρόπο ορμόνη (LH) και 9% στην πολυλακτιοτρόπο ορμόνη (FSH) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 12 μήνες, ωστόσο αυτά τα επίπεδα παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων. Η απόκριση της LH και FSH στην ορμόνη έκλυσης γοναδοτροπινών (GnRH) δεν επηρεάστηκε, γεγονός που δείχνει ότι ο έλεγχος που γίνεται από τον άξονα υπόφυση-όρχεις δεν επηρεάζεται.

Θεραπεία με PROSCAR για 24 εβδομάδες για την εκτίμηση των παραμέτρων του σπέρματος, σε υγιείς άρρενες εθελοντές, δεν αποκάλυψε επίδραση στον ολικό όγκο εκσπερμάτησης, στην κινητικότητα του σπέρματος, τη μορφολογία του ή το PH. Παρατηρήθηκε μια μέση μείωση κατά 0,6ml στον όγκο εκσπερμάτησης με ταυτόχρονη μείωση στο συνολικό σπέρμα ανά εκσπερμάτηση. Οι παράμετροι αυτοί παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων και ήταν αναστρέψιμοι με τη διακοπή του φαρμάκου.

Η φιναστερίδη εμφανίστηκε να αναστέλλει το μεταβολισμό του C19 όσο και του C21 στεροειδών και έκτοτε εμφανίστηκε να έχει ανασταλτική επίδραση τόσο στην ηπατική όσο και στην περιφερική δραστηριότητα της 5α-ρεδουκτάσης τύπου II. Οι μεταβολίτες της DHT στον ορό, γλυκουρονίδιο, ανδροστενεδιόλη και γλυκουρονίδιο της ανδροστερόνης επίσης μειώθηκαν.

Αυτό το μεταβολικό μοντέλο είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε άτομα με γενετική ανωμαλία στην Τύπου II 5α-ρεδουκτάση, τα οποία είχαν

αξιοσημείωτα μειωμένα επίπεδα της DHT και μικρού όγκου προστάτες και δεν εμφάνιζαν ΚΥΠ. Τα άτομα αυτά είχαν ουρογεννητικές ανωμαλίες κατά τη γέννηση και βιοχημικές ανωμαλίες, αλλά δεν είχαν κάποιες άλλες κλινικά σημαντικές διαταραχές, ως συνέπεια της έλλειψης 5α-ρεδουκτάσης τύπου II.

Κλινικές Μελέτες

Τα στοιχεία από τις μελέτες που περιγράφονται ακολούθως, δείχνουν μειωμένο κίνδυνο για οξεία επίσχεση ούρων και εγχειρητική βελτίωση των συμπτωμάτων που συνδέονται με την ΚΥΠ, αύξηση της μέγιστης ροής ούρησης και μείωση στον όγκο του προστάτη, τα οποία προτείνουν ότι το PROSCAR μεταστρέφει την εξέλιξη της ΚΥΠ στους άνδρες με διογκωμένο προστάτη.

Το PROSCAR 5mg/ημέρα αρχικά αξιολογήθηκε σε ασθενείς με συμπτώματα ΚΥΠ και εξακριβωμένο διογκωμένο προστάτη με δακτυλική εξέταση, σε δυο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με placebo, διπλές-τυφλές μελέτες, διάρκειας 1 χρόνου και στην ανοιχτή επέκτασή τους διάρκειας 5 χρόνων. Από τους 536 ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη PROSCAR 5mg/ημέρα, οι 234 ολοκλήρωσαν την επιπλέον περίοδο θεραπείας των 5 χρόνων και μπόρεσαν να αξιολογηθούν. Οι παράμετροι αποτελεσματικότητας ήταν η βαθμολογία των συμπτωμάτων, η μέγιστη ροή ούρων και ο όγκος του προστάτη.

Το PROSCAR αξιολογήθηκε περαιτέρω στην Μεγάλης Διάρκειας Μελέτη Αποτελεσματικότητας και Ασφάλειας του PROSCAR (PROSCAR Long-term Efficacy and Safety Study, PLESS) μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo, πολυκεντρική μελέτη διάρκειας 4 χρόνων. Στη μελέτη αυτή εκτιμήθηκε η επίδραση της θεραπείας με PROSCAR 5mg/ημέρα στα συμπτώματα της ΚΥΠ και στα ουρολογικά γεγονότα που συνδέονται με την ΚΥΠ (εγχειρητική παρέμβαση [π.χ. διουρηθρική εκτομή του προστάτη και προστατεκτομή] ή οξεία επίσχεση ούρων που χρειάζεται καθετηριασμό). 3040 ασθενείς ηλικίας από 45 έως 78 ετών με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα ΚΥΠ και διογκωμένο προστάτη εξακριβωμένο με δακτυλική εξέταση τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη (1524 στη φιναστερίδη και 1516 στο placebo) και 3016 ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα. 1883 ασθενείς ολοκλήρωσαν την 4 ετών μελέτη (1000 στην ομάδα της φιναστερίδης και 883 στην ομάδα του placebo). Επίσης αξιολογήθηκαν ο μέγιστος ρυθμός ροής ούρων και ο όγκος του προστάτη.

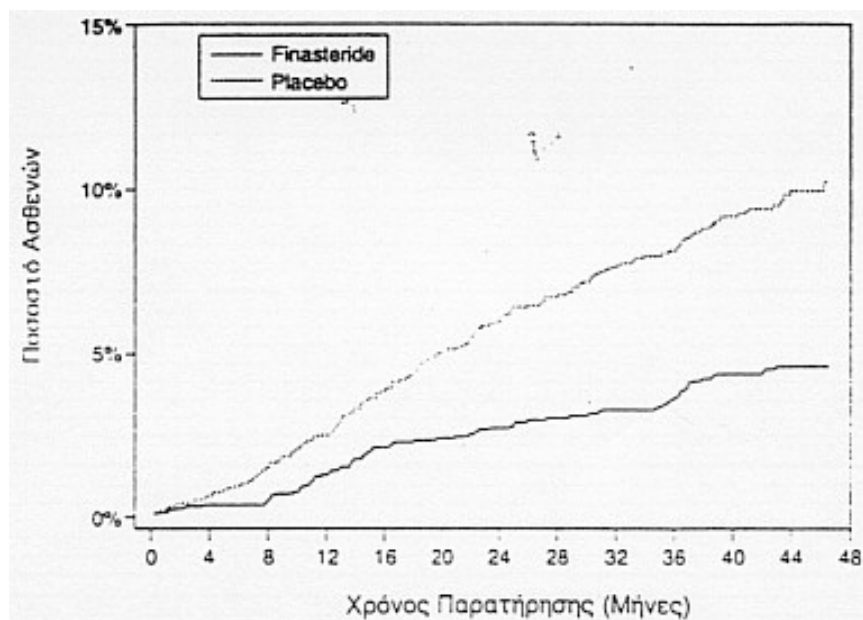
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΕΠΙΣΧΕΣΗ ΟΥΡΩΝ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Στην 4 ετών μελέτη PLESS, χειρουργικές επεμβάσεις και οξεία επίσχεση ούρων με ανάγκη για καθετηριασμό συνέβησαν στο 13,3% των ασθενών που ελάμβαναν PROSCAR, γεγονός που δείχνει 51% μείωση στον κίνδυνο για χειρουργική επέμβαση ή οξεία επίσχεση ούρων σε διάστημα 4 ετών. Το PROSCAR μείωσε τον κίνδυνο για χειρουργικές επεμβάσεις κατά 55% (10.1% για το placebo σε σύγκριση με 4.6% για το PROSCAR) και μείωσε τον κίνδυνο για οξεία επίσχεση ούρων κατά 57% (6.7% για το placebo σε σύγκριση με 2.8% για το PROSCAR).

Η μείωση του κινδύνου ήταν εμφανής μεταξύ των ομάδων θεραπείας στην πρώτη αξιολόγηση (4 μήνες) και διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια των 4 ετών της μελέτης (Βλ. Διαγράμματα 1 και 2). Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τους ρυθμούς εμφάνισης και τη μείωση στον κίνδυνο των ουρολογικών συμβάντων κατά τη διάρκεια της μελέτης.

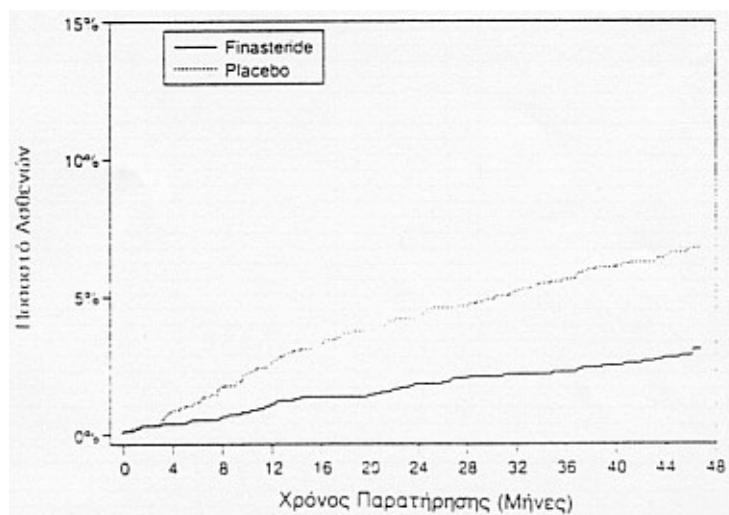
Διάγραμμα 1

Ποσοστό ασθενών στους οποίους έγινε χειρουργική επέμβαση για ΚΥΠ, Συμπεριλαμβανομένης της TURP



Διάγραμμα 2

Ποσοστό ασθενών που εμφάνισαν οξεία επίσχεση ούρων (Αυθόρμητη και Εσπευσμένη)



Πίνακας 1

ΡΥΘΜΟΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΚΑΙ ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΠΟ ΤΟ PROSCAR ΣΕ ΔΙΑΣΤΗΜΑ 4 ΧΡΟΝΩΝ

Ουρολογικά Συμβάντα	Ποσοστό Ασθενών		Μείωση κινδύνου
	Placebo (n=1503)	Finasteride 5mg (n=1513)	
Εγχείρηση ή Οξεία Επίσχεση Ούρων	13,3%	6,6%	51%*
Εγχείρηση +	10,1%	4,6%	55%*

TURP	8,3%	4.2%	49%*
Οξεία Επίσχεση Ούρων	6,7%	2,8%	57%*

+Εγχείρηση σχετιζόμενη με την ΚΥΠ

* $p < 0,001$

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ

Στις δύο μελέτες Φάσης III, διάρκειας 1 έτους, η μέση ολική βαθμολογία των συμπτωμάτων μειώθηκε από την αρχική ωρίς από την δεύτερη εβδομάδα. Σε σύγκριση με το placebo παρατηρήθηκε στις μελέτες αυτές, μια σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα στον 7ο και 10ο μήνα. Αν και σε μερικούς ασθενείς φάνηκε ωρίς μια βελτίωση στα ουρολογικά συμπτώματα, μια μελέτη θεραπείας τουλάχιστον 6 μηνών ήταν γενικά απαραίτητη προκειμένου να εκτιμηθεί εάν έχει επιτευχθεί ικανοποιητικό αποτέλεσμα ως προς την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Η βελτίωση στα συμπτώματα της ΚΥΠ διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια του πρώτου έτους και σε όλη τη διάρκεια των επιπλέον 5 ετών της επέκτασης των μελετών.

Οι ασθενείς στη μελέτη PLESS των 4 ετών είχαν μετρίου έως σοβαρού βαθμού συμπτώματα κατά την έναρξη (μέση βαθμολογία περίπου 15 βαθμοί σε βαθμολογική κλίμακα από 0-34 βαθμούς). Στους ασθενείς που παρέμειναν σε θεραπεία για όλη τη διάρκεια των 4 ετών της μελέτης, το PROSCAR βελτίωσε τη βαθμολογία των συμπτωμάτων κατά 3,3 βαθμούς σε σύγκριση με τους 1,3 βαθμούς στην ομάδα του placebo ($p < 0,001$).

Βελτίωση στη βαθμολογία των συμπτωμάτων ήταν εμφανής κατά τον πρώτο χρόνο στους ασθενείς που θεραπεύονται με PROSCAR και αυτή η βελτίωση συνεχίστηκε μέχρι το τέταρτο έτος. Βελτίωση στη βαθμολογία των συμπτωμάτων υπήρξε τον πρώτο χρόνο και στους ασθενείς που ελάμβαναν placebo αλλά τα συμπτώματα επιδεινώθηκαν μετέπειτα. Οι ασθενείς με μετρίου έως σοβαρού βαθμού συμπτώματα πριν την έναρξη της θεραπείας φαίνεται να έχουν την καλύτερη βελτίωση στη βαθμολογία των συμπτωμάτων.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΜΕΓΙΣΤΗ ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΡΟΗΣ ΟΥΡΩΝ

Στις δυο μελέτες Φάσης III διάρκειας 1 έτους, η μέγιστη ταχύτητα ροής ούρων στη δεύτερη εβδομάδα ήταν σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με την αρχική. Σε σύγκριση με το placebo μια σημαντική αύξηση στη μέγιστη ταχύτητα ροής ούρων παρατηρήθηκε σε αυτές τις μελέτες στον 4ο και 7ο μήνα. Το αποτέλεσμα αυτό διατηρήθηκε στη διάρκεια του πρώτου χρόνου και σε όλη τη διάρκεια των επιπλέον 5 χρόνων της επέκτασης αυτών των μελετών.

Στη μελέτη PLESS διάρκειας 4 χρόνων, υπήρξε ξεκάθαρος διαχωρισμός τον 4ο μήνα μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων όσον αφορά τη μέγιστη ταχύτητα ροής ούρων προς όφελος του PROSCAR γεγονός που διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η μέση τιμή της μέγιστης ταχύτητας ροής ούρων πριν την έναρξη της μελέτης ήταν περίπου 11ml/sec και στις δυο ομάδες θεραπείας. Στους ασθενείς που παρέμειναν σε θεραπεία σε όλη τη διάρκεια της μελέτης και είχαν

στοιχεία για τη ροή των ούρων προς αξιολόγηση, το PROSCAR αύξησε τη μέγιστη ταχύτητα ροής ούρων κατά 1.9ml/sec σε σύγκριση με 0.2ml/sec στην ομάδα του placebo.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟΝ ΟΓΚΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Στις δυο μελέτες Φάσης III διάρκειας 1 έτους, ο μέσος όγκος του προστάτη πριν την έναρξη της μελέτης κυμαινόταν μεταξύ 40-50cc. Και στις δυο μελέτες ο όγκος του προστάτη μειώθηκε σημαντικά συγκρινόμενος τόσο με τις αρχικές τιμές όσο και με το placebo κατά την πρώτη εκτίμηση (3ος μήνας της μελέτης). Αυτό το αποτέλεσμα διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και κατά τη διάρκεια των επιπλέον 5 χρόνων της επέκτασης των μελετών.

Στη μελέτη PLESS διάρκειας 4 χρόνων, γινόταν εκτίμηση του όγκου του προστάτη ετησίως με μαγνητικό τομογράφο σε μία υποομάδα ασθενών (n=284). Στους ασθενείς που θεραπεύονται με PROSCAR ο όγκος του προστάτη μειώθηκε συγκρινόμενος τόσο με τις αρχικές τιμές όσο και με το placebo σε όλη τη διάρκεια των 4 χρόνων της μελέτης. Από τους ασθενείς της υποομάδας της μαγνητικής τομογραφίας οι οποίοι παρέμειναν σε θεραπεία σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, το PROSCAR μείωσε τον όγκο του προστάτη κατά 17.9% (από 55.9 cc αρχικά σε 45.8cc στο τέλος των 4 χρόνων) σε σύγκριση με μια αύξηση κατά 14.1 % (από 51.3cc σε 58.5 cc) στην ομάδα του placebo (p<0,001).

Ο ΟΓΚΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Μια μετά-ανάλυση όπου συνδυάστηκαν δεδομένα 1 έτους από επτά διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με placebo μελέτες παρόμοιου σχεδιασμού, όπου συμπεριελήφθησαν 4491 ασθενείς με συμπτωματική ΚΥΠ, έδειξαν ότι στους ασθενείς που θεραπεύονται με PROSCAR, ο βαθμός βελτίωσης των συμπτωμάτων και της μέγιστης ταχύτητας ροής ούρων ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς με διογκωμένο προστάτη (περίπου 40cc και μεγαλύτερος) πριν την έναρξη της θεραπείας.

ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Οι ουροδυναμικές επιδράσεις της φιναστερίδης στη θεραπεία της απόφραξης της ουροδόχου κύστης λόγω ΚΥΠ, εκτιμήθηκαν με επεμβατικές τεχνικές σε μια 24-εβδομάδων, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη 36 ασθενών με μετρίου ή σοβαρού βαθμού συμπτωμάτων απόφραξης ούρων και με μέγιστη ταχύτητα ροής ούρων μικρότερη από 15ml/sec. Σημαντική βελτίωση της απόφραξης όπως αυτή εκφράστηκε από τη σημαντική βελτίωση της πίεσης του εξωστήρα μυ και την αύξηση της μέσης ταχύτητας ροής ούρων, παρατηρήθηκε συγκριτικά με το placebo, σε ασθενείς που έλαβαν 5mg PROSCAR.

Η επίδραση της φιναστερίδης στον όγκο της περιφερικής και περιουριθρικής ζώνης του προστάτη εκτιμήθηκε με μαγνητικό τομογράφο σε 20 άνδρες με ΚΥΠ, σε μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, διάρκειας ενός έτους. Οι ασθενείς που ελάμβαναν PROSCAR, σε αντίθεση με αυτούς που ελάμβαναν

placebo, παρουσίασαν σημαντική μείωση [11,5 3,2cc(SE)] του συνολικού όγκου του αδένου. Η μείωση αυτή κατά μεγάλο μέρος οφειλόταν στη μείωση (6,2 3cc) στον όγκο της περιουρηθρικής ζώνης.

Εφόσον η περιουρηθρική ζώνη είναι υπεύθυνη για την απόφραξη στη ροή των ούρων, στη μείωση αυτή μπορεί να οφείλεται η ευεργετική κλινική ανταπόκριση που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι πληροφορίες από μία πρόσφατα ολοκληρωμένη μελέτη διάρκειας 7-ετών ελεγχόμενη με placebo, όπου εισήχθησαν 18.882 άνδρες ηλικίας ≥ 55 ετών, με καθιερωμένη δακτυλική εξέταση του προκτού και τιμή του PSA ≤ 3.0 ng/ml, μπορεί να σχετίζεται με άνδρες οι οποίοι πρόσφατα έλαβαν θεραπεία με PROSCAR για KYP. Στο τέλος της μελέτης, 9060 άνδρες είχαν στοιχεία διαθέσιμα για ανάλυση από βιοψία προστάτου μέσω παρακέντησης. Στη μελέτη αυτή, καρκίνος του προστάτου ανιχνεύθηκε σε 803 (18,4%) άνδρες, που έλαβαν PROSCAR και σε 1147 (24,4%) άνδρες, που έλαβαν placebo (βλέπε επίσης Ανεπιθύμητες ενέργειες, Άλλα στοιχεία μακροχρόνιας θεραπείας). Το PROSCAR δεν ενδείκνυται για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από του στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης με ^{14}C -φιναστερίδης στον άνθρωπο, ένα ποσοστό 39% κατά μέσο όρο (διακύμανση 32-46%) της δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα με μορφή μεταβολιτών, 57% (διακύμανση 51-64%) απεκκρίθηκε από τα κόπρανα.

Σε αυτή τη μελέτη, ανιχνεύθηκαν δύο μεταβολίτες της φιναστερίδης οι οποίοι ευθύνονται για μικρό μόνο μέρος της ανασταλτικής δράσης της φιναστερίδης στην 5 α -ρεδοκτάση.

Σε σχέση με μια ενδοφλέβια χορήγηση δόσης αναφοράς η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της φιναστερίδης είναι περίπου 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα δεν επηρεάζεται από την τροφή. Η μέγιστη συγκέντρωση της φιναστερίδης στο πλάσμα επιτεύχθηκε 2 ώρες μετά τη χορήγηση μίας δόσης και η απορρόφηση ήταν πλήρης μετά από έξι έως οχτώ ώρες. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα είναι έξι ώρες. Η σύνδεση με πρωτεΐνες είναι 93%. Η κάθαρση στο πλάσμα και ο όγκος κατανομής της φιναστερίδης ήταν περίπου 165 mL/min και 76 λίτρα αντιστοίχως.

Μια μελέτη πολλαπλών δόσεων έδειξε μια αργή συσσώρευση μικρών ποσών της φιναστερίδης με την πάροδο του χρόνου. Μετά από ημερήσια δοσολογία 5mg/ημέρα στο σταθερό σημείο της καμπύλης οι συγκεντρώσεις της φιναστερίδης στο πλάσμα υπολογίστηκαν ότι είναι 8-10ng/mL και παρέμειναν σταθερές με την πάροδο του χρόνου.

Ο ρυθμός απέκκρισης της φιναστερίδης μειώνεται κάπως στους ηλικιωμένους. Η

μέση ημιπερίοδος ζωής της φιναστερίδης επιμηκύνθηκε από 6 ώρες που είναι στους άνδρες ηλικίας 18-60 ετών σε 6 ώρες στους άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών.

Το εύρημα αυτό δεν έχει κάποια κλινική σημασία και ως εκ τούτου δεν απαιτείται κάποια μείωση της δοσολογίας.

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική βλάβη, με κάθαρση της κρεατινίνης να κυμαίνεται από 9 έως 55ml/min, η κατανομή της φιναστερίδης μετά από χορήγηση μιας δόσης ¹⁴C-φιναστερίδης, ήταν παρόμοια με αυτή των υγιών εθελοντών. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες επίσης δεν διέφερε σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ένα μέρος των μεταβολιτών το οποίο φυσιολογικά απεκκρίνεται από τα νεφρά τώρα απεκκρινόταν με τα κόπρανα.

Επομένως η περιττωματική απέκκριση αυξάνεται αναλογικά με τη μείωση στην ουρική απέκκριση και δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που δεν υφίστανται διύλιση.

Η φιναστερίδη έχει εντοπισθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) ασθενών που ελάμβαναν φιναστερίδη για διάστημα 7-10 ημερών αλλά το φάρμακο δε φαίνεται να συγκεντρώνεται επιλεκτικά στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η φιναστερίδη επίσης εντοπίστηκε στο σπερματικό υγρό ατόμων που ελάμβαναν PROSCAR 5mg/ημέρα. Το ποσό της φιναστερίδης στο σπερματικό υγρό ήταν 50 έως 100 φορές μικρότερο από τη δόση της φιναστερίδης (5μg) η οποία δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της DHT στην κυκλοφορία ενήλικων ανδρών (βλ.επίσης 5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας).

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογόνος δράση, επίδραση στη γονιμότητα.

Μη-κλινικά δεδομένα δεν έδειξαν κανένα ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο βάσει των συμβατικών μελετών επαναλαμβανόμενης δόσης τοξικότητας, γενοτοξικότητας, και πιθανότητας καρκινογένεσης. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε αρσενικούς αρουραίους έδειξαν μειωμένο βάρος του προστάτη και της σπερματοδόχου κύστεως, μειωμένη έκκριση των επικουρικών των γεννητικών αδένων και μειωμένο δείκτη γονιμότητας (που προκαλείται από την πρωτογενή φαρμακολογική επίδραση της φιναστερίδης). Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων δεν είναι σαφής.

Όπως και με άλλους αναστολείς της 5-αλφα-αναγωγάσης, έχει παρατηρηθεί θηλεοποίηση των αρσενικών εμβρύων αρουραίων με την χορήγηση φιναστερίδης κατά την περίοδο της κύησης. Ενδοφλέβια χορήγηση φιναστερίδης σε εγκύους πιθήκους των Ινδιών σε δοσολογίες έως 800ng/ ημερησίως καθ' όλη την διάρκεια της εμβρυονικής και εμβρυϊκής ανάπτυξης δεν οδήγησε σε ανωμαλίες στα αρσενικά έμβρυα. Η δόση αυτή είναι περίπου 60-120 φορές μεγαλύτερη από ότι η υπολογισθείσα ποσότητα στο σπέρμα ανδρός που έλαβε 5mg φιναστερίδης, και

στον οποίο μπορεί να είναι εκτεθειμένη μία γυναίκα μέσω του σπέρματος. Για την επιβεβαίωση του συσχετισμού του μοντέλου πιθήκων των Ινδίων με την εμβρυϊκή ανάπτυξη στον άνθρωπο, η από του στόματος χορήγηση φιναστερίδης 2mg/kg/ημερησίως (η συστηματική έκθεση (AUC) των πιθήκων ήταν λίγο μεγαλύτερη (3x) από ότι των ανδρών, οι οποίοι έλαβαν 5mg φιναστερίδης, ή περίπου 1-2 εκατομμύρια φορές η υπολογισθείσα τιμή της φιναστερίδης στο σπέρμα) σε εγκύους πιθήκους οδήγησε σε εξωτερικές γενετικές ανωμαλίες σε αρσενικά έμβρυα.

Δεν παρατηρήθηκε καμμία άλλη ανωμαλία σε αρσενικά έμβρυα ούτε και ανωμαλίες που σχετίζονται με την φιναστερίδη σε θηλυκά έμβρυα σε οποιαδήποτε δοσολογία.

Δεν παρατηρήθηκε ογκογόνος δράση σε μια 24-μηνη μελέτη σε αρουραίους, που έλαβαν δόσεις φιναστερίδης έως 160mg ημερησίως τα αρσενικά και 320mg ημερησίως τα θηλυκά. Οι δόσεις αυτές προκάλεσαν συστηματική έκθεση στους αρουραίους 111 και 274 φορές από αυτές που παρατηρήθηκαν σε άνδρες που έλαβαν τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 5mg ημερησίως. Όλες οι μετρήσεις έκθεσης βασίστηκαν στον υπολογισμό του AUC (0-24h) για τα ζώα και μέση τιμή AUC (0-24h) για τον άνθρωπο (0,4mg.hr/ml).

Σε 19μηνη μελέτη καρκινογένεσης, σε CD-1 ποντίκια, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση ($p \leq 0,05$) στην εμφάνιση αδενώματος στα κύτταρα Leyding, με μια δόση 250mg/Kg/ημερησίως (228 φορές της ανθρώπινης έκθεσης).

Στα ποντίκια, με μια δόση 25mg/Kg/ ημερησίως (23 φορές της ανθρώπινης έκθεσης) και στους αρουραίους με μια δόση ≥ 40 mg/Kg/ημερησίως (39 φορές της ανθρώπινης έκθεσης) παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας υπερπλασίας των κυττάρων Leyding. Έχει αποδειχθεί θετική συσχέτιση μεταξύ των υπερπλαστικών αλλοιώσεων των κυττάρων Leyding και της αύξησης στο πλάσμα των επιπέδων της LH (2-3 φορές πάνω από τον έλεγχο) και στα δυο είδη τρωκτικών που θεραπεύτηκαν με υψηλές δόσεις φιναστερίδης.

Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στα κύτταρα Leyding που να σχετίζονται με το φάρμακο ούτε στους αρουραίους ούτε στους σκύλους που θεραπεύτηκαν με φιναστερίδη για ένα χρόνο, με δόσεις 20mg/Kg/ημέρα και 45mg/Kg/ημέρα (30 και 350 φορές αντίστοιχα της ανθρώπινης έκθεσης) ή σε ποντίκια που θεραπεύτηκαν για 19 μήνες με δόση 25mg/Kg/ημέρα (2-3 φορές της ανθρώπινης έκθεσης).

Δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιογόνος δράση σε μια βακτηριακή *in vitro* δοκιμή για διαπίστωση μεταλλαξιογόνου δράσης σε μια δοκιμασία με κύτταρα θηλαστικών για διαπίστωση μεταλλαξιογόνου δράσης ή σε μια *in vitro* αλκαλική δοκιμασία μεταλλαξιογόνου δράσης σε μια δοκιμασία αποχωρισμού με έκπλυση.

Σε μια *in vitro* δοκιμή χρωμοσωμικής απόκλισης όπου κύτταρα ωοθηκών από σινικά χάμστερς εκτέθηκαν σε υψηλές συγκεντρώσεις (450-550ml/μmol/φιναστερίδης, υπήρξε μια ελαφρά αύξηση των χρωμοσωμικών αποκλίσεων. Οι συγκεντρώσεις αυτές αντιστοιχούν σε 4.000-5.000 φορές των

μέγιστων επιπέδων στο πλάσμα στον άνθρωπο όταν του δοθεί ολική δόση 5mg. Ακόμα οι συγκεντρώσεις (450-550μmol) που χρησιμοποιούνται σε *in vitro* μελέτες δεν επιτυγχάνονται σε ένα βιολογικό σύστημα. Σε μια *in vitro* μελέτη χρωμοσωμικής απόκλισης σε ποντικούς, δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στη χρωμοσωμική απόκλιση που να σχετίζεται με το φάρμακο, με τη φιναστερίδη στη μέγιστη ανεκτή δόση των 250mg/Kg/ημέρα (228 φορές της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης, όπως καθορίζεται στις μελέτες καρκινογένεσης).

Μελέτες αναπαραγωγής

Σε σεξουαλικά ώριμα αρσενικά κουνέλια, που έλαβαν φιναστερίδη 80mg/Kg/ημέρα (543 φορές η ανθρώπινη έκθεση) για 12 εβδομάδες καμία επίδραση στη γονιμότητά τους, στην ποσότητα του σπέρματος ή στον όγκο εκσπερμάτισης δεν παρατηρήθηκε.

Σε σεξουαλικά ώριμους αρσενικούς αρουραίους που έλαβαν 80mg/Kg/ημέρα φιναστερίδη (61 φορές η ανθρώπινη έκθεση) δεν υπήρξαν σημαντικές επιδράσεις στη γονιμότητα τους μετά από 6 ή 12 εβδομάδες θεραπείας. Πάντως όταν η θεραπεία συνεχίστηκε πέραν των 24 έως 30 εβδομάδων υπήρξε μια εμφανής μείωση της γονιμότητας και της γονιμοποίησης, και μια σημαντική μείωση στο βάρος των σπερματικών κυστιδίων και του προστάτη. Όλες αυτές οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες μέσα σε 6 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ανεπιθύμητη επίδραση στους όρχεις ή στη διαδικασία ζευγαρώματος που να σχετίζεται με το φάρμακο, δεν εμφανίστηκε τόσο στους αρουραίους όσο και στα κουνέλια.

Η μείωση αυτή της γονιμότητας στους αρουραίους που έλαβαν φιναστερίδη είναι δευτερογενής λόγω της επίδρασης της φιναστερίδης στα επικουρικά γεννητικά όργανα (προστάτης και σπερματικά κυστίδια), με αποτέλεσμα αδυναμία σχηματισμού σπερματικού εμβόλου. Το σπερματικό έμβολο είναι ουσιαστικό για τη φυσιολογική γονιμότητα των αρουραίων και δεν έχει καμία σχέση με τον άνθρωπο.

Μελέτες ανάπτυξης

Χορήγηση φιναστερίδης σε αρουραίους εγκύους, σε δόσεις που κυμαίνονται από 100μg/kg/ημερησίως έως 100mg/kg/ημερησίως (1-1000 φορές η συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 5mg/ημερησίως) είχαν ως αποτέλεσμα δοσοεξαρτώμενη ανάπτυξη υποσπαδίας σε ποσοστό 3.6 έως 100% των αρσενικών απογόνων. Οι αρσενικοί απόγονοι των εγκύων αρουραίων γεννήθηκαν με μειωμένο βάρος του προστάτη και των σπερματικών κυστιδίων, καθυστέρηση στο διαχωρισμό της ακροπροσθίας και προσωρινή ανάπτυξη θηλής μετά από χορήγηση φιναστερίδης $\geq 30\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ημερησίως}$ ($\geq 30\%$ της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης των 5mg/ημερησίως) και μειωμένη απόσταση των γεννητικών οργάνων μετά από χορήγηση φιναστερίδης $> 3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ημερησίως}$ ($> 30\%$ της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης των 5mg/ημερησίως). Η κρίσιμη περίοδος όπου οι επιδράσεις αυτές ασκούνται στους αρσενικούς αρουραίους βρέθηκε να είναι η 16-17^η ημέρα

της κύησης.

Οι μεταβολές που περιγράφονται είναι αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις των φαρμάκων που ανήκουν στην κατηγορία των αναστολέων της 5-α ρεδοουκτάσης και είναι παρόμοιες με αυτές που αναφέρονται σε αρσενικά βρέφη με γενετική έλλειψη της 5-α ρεδοουκτάσης. Δεν παρατηρήθηκε καμία ανωμαλία στους θηλυκούς απογόνους που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε οποιαδήποτε δόση φιναστερίδης.

Καμία εμφάνιση ανωμαλιών δεν παρατηρήθηκε στην πρώτη πατρική γενιά (F1) αρσενικών ή θηλυκών απογόνων που να προέρχονται από το ζευγάρι αρσενικών αρουραίων που θεραπεύτηκαν με φιναστερίδη (80mg/kg/ημερησίως, 61 φορές την ανθρώπινη έκθεση) με θηλυκά που δεν είχαν θεραπευτεί. Χορήγηση 30mg/kg/ημερησίως φιναστερίδης (30 φορές η συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 5mg/ημερησίως) κατά το τελευταίο διάστημα της εγκυμοσύνης και θηλασμού επιδρά με μια ελαφριά μειωμένη γονιμότητα στους άρρενες απογόνους της πρώτης ιατρικής γενιάς F1. Καμία ανωμαλία δεν παρατηρήθηκε στους θηλυκούς απογόνους. Κανένα περιστατικό διαμαρτίας κατά τη διάπλαση δεν παρατηρήθηκε σε έμβρυα κουνελιών που εκτέθηκαν σε φιναστερίδη ενδομητρίως από την 6-18^η ημέρα της εγκυμοσύνης και σε δόσεις έως 100mg/kg/ημερησίως (1000 φορές από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 5mg/ημερησίως). Πάντως επιδράσεις στα εξωτερικά ανδρικά γεννητικά όργανα δεν θα πρέπει να αναμένονται από τη στιγμή που τα κουνέλια δεν εκτέθηκαν σε φιναστερίδη κατά την κρίσιμη περίοδο της ανάπτυξης των γεννητικών οργάνων.

Οι επιδράσεις από την έκθεση στη φιναστερίδη ενδομητρίως κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης αξιολογήθηκαν σε μικρούς πιθήκους (ημέρες κύησης 20-100) ένα είδος περισσότερο συγγενικό με τον άνθρωπο απ'ότι οι αρουραίοι και τα κουνέλια. Η ενδοφλέβια χορήγηση φιναστερίδης σε εγκύους πιθήκους σε δόσεις 800ng/ημερησίως (τουλάχιστον 60-120 φορές την υψηλότερη δόση έκθεσης σε φιναστερίδη από σπέρμα) δεν επέφερε ανωμαλίες στα άρρενα έμβρυα. Σε επιβεβαίωση της σχέσης του πιθήκου-μοντέλου και της ανάπτυξης του ανθρώπινου εμβρύου, χορήγηση πολύ υψηλής δόσης φιναστερίδης από το στόμα (2mg/kg/ημερησίως, 20 φορές τη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους ή περίπου 1-2 εκατομμύρια φορές την υψηλότερη υπολογισμένη έκθεση σε φιναστερίδη από σπέρμα) σε εγκύους πιθήκους οδήγησε σε γενετικές ανωμαλίες των εξωτερικών γεννητικών οργάνων των αρρένων εμβρύων. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες ανωμαλίες σε άρρενα έμβρυα καθώς επίσης ούτε σχετιζόμενες με τη φιναστερίδη ανωμαλίες σε θήλα έμβρυα σε καμία δοσολογία.

6.0 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Πυρήνας: Lactose monohydrate, starch pregelatinized, sodium starch glycollate, iron oxide (yellow) E 172, CI 77492, docusate sodium, cellulose microcrystalline,

magnesium stearate.

Επικάλυψη : Methylhydroxypropyl cellulose, hydrolose with 0.3% Silica, Titanium dioxide E 171, CI 77891, Talc, Indigotine (Indigo carmine) Aluminium Lake E 132, CI 73015 (FD&C Blue 2 Aluminium lake), purified water.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

Φύλαξη και χειρισμός

Αποθηκεύστε σε θερμοκρασία δωματίου μικρότερη από 30°C (86°F).

Προφυλάξτε από το φως και διατηρήστε τον περιέκτη ερμητικά κλεισμένο. Εάν το υμένιο της επικάλυψης των δισκίων του PROSCAR έχει σπάσει (π.χ. θρυμματισμένο), τα δισκία δεν πρέπει να κρατώνται από γυναίκα που είναι έγκυος ή που μπορεί να μείνει έγκυος εξαιτίας της πιθανότητας της φιναστερίδης και του επακόλουθου πιθανού κινδύνου για το άρρεν έμβρυο (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση, ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ – ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ APREN EMBRYO και 4.6. Εγκυμοσύνη και Γαλουχία, Εγκυμοσύνη).

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανή PVC/PE/PVDC blister 14 δισκίων

6.6. Οδηγίες χρήσεως

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες οδηγίες. Λαμβάνετε ένα δισκίο PROSCAR καθημερινά, με ή χωρίς φαγητό.

6.7. Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας

BIANEΞ Α.Ε

18χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών –Λαμίας

146 10 Νέα Ερυθραία

τηλ: 8009001

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

41912/07/6-6-2008

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

29.12.1995

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

8-3-2010

