

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PROHYPE 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg φιναστερίδης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: χρωστική Sunset Yellow FCF (E110)

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

Ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτου (ΚΥΠ) με σκοπό τη μείωση του όγκου του οργάνου, τη βελτίωση της ροής των ούρων και των συμπτωμάτων της ΚΥΠ, τη μείωση του κινδύνου οξείας επίσχεσης των ούρων και της ανάγκης χειρουργικής επεμβάσεως είτε πρόκειται για διουρηθρική εκτομή του προστάτου είτε για προστατεκτομή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg την ημέρα, με ή χωρίς τροφή. Παρά το γεγονός ότι βελτίωση μπορεί να εμφανιστεί νωρίς, τουλάχιστον 6 μήνες θεραπείας με Prohype είναι απαραίτητοι για να εκτιμηθεί αν έχει επιτευχθεί ωφέλιμη ανταπόκριση. Περιοδικές εκτιμήσεις του ασθενούς 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 έως και 9 ml/min), καθώς από μελέτες φαρμακοκινητικής δεν παρουσιάστηκε κάποια αλλαγή στην βιοδιαθεσιμότητα της φιναστερίδης.

Δοσολογία σε ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται κάποια αναπροσαρμογή της δόσης, αν και μελέτες φαρμακοκινητικής δείχνουν ότι η απέκκριση της φιναστερίδης είναι ελάχιστα 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 Prohype δεν ενδείκνυται για χρήση στις γυναίκες ή τα παιδιά.

Το Prohype αντενδείκνυται στις παρακάτω περιπτώσεις:

— Υπερευαίσθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του φαρμάκου.

— Εγκυμοσύνη: Η φιναστερίδη αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλέπε παραγράφους 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ - ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΟ ΑΡΡΕΝ ΕΜΒΡΥΟ και 4.6 Κύηση και γαλουχία).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

ΠΡΟΕΙΛΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

Το Prohype δεν ενδείκνυται για χρήση στα παιδιά (βλέπε παρακάτω ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ, Παιδιατρικός πληθυσμός), ή γυναίκες (βλέπε παρακάτω ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ - ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΟ ΑΡΡΕΝ ΕΜΒΡΥΟ και παράγραφο 4.6 Κύηση και γαλουχία).

ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ - ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΟ ΑΡΡΕΝ ΕΜΒΡΥΟ

Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή μπορεί να μείνουν έγκυες δεν πρέπει να έρχονται σε επαφή με θρυμματισμένα ή σπασμένα δισκία Prohype εξαιτίας της πιθανότητας αποβολής καθώς και του κινδύνου για το άρρεν έμβρυο λόγω της περιεχόμενης φιναστερίδης (βλέπε παράγραφο 4.6 Κύηση και γαλουχία). Τα δισκία Prohype είναι επικαλυμμένα και αποτρέπουν την επαφή με το δραστικό συστατικό όταν χρησιμοποιούνται κανονικά, με την προϋπόθεση ότι τα δισκία δεν έχουν σπάσει ή θρυμματισθεί.

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

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Γενικά

Προκειμένου να αποφεύγονται επιπλοκές αποφρακτικού τύπου είναι σημαντικό οι ασθενείς που έχουν μεγάλο υπόλειμμα ούρων και/ή πολύ μειωμένη ροή ούρων να ελέγχονται προσεκτικά. Το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να είναι μία εναλλακτική επιλογή.

Επίδραση στο PSA και έλεγχος για καρκίνο

Δεν έχει παρουσιαστεί μέχρι τώρα κάποιο κλινικό όφελος στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που θεραπεύονται με Prohype. Ασθενείς με ΚΥΠ και αυξημένο ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) παρακολούθηθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με επανειλημμένες μετρήσεις PSA και βιοψίες του προστάτη. Σε αυτές τις μελέτες για ΚΥΠ το Prohype 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 Prohype ή placebo.

Δακτυλική εξέταση δια του ορθού, καθώς και άλλες εξετάσεις για καρκίνο του προστάτη πρέπει να γίνονται πριν την έναρξη θεραπείας με Prohype καθώς και περιοδικά μετά την έναρξή της.

Γενικά μια βασική τιμή για το PSA > 10 ng/ml (Hybritech) προτρέπει σε περαιτέρω έλεγχο και σε διενέργεια βιοψίας. 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 αποκλείουν τον καρκίνο του προστάτη ανεξάρτητα από τη θεραπεία με Prohype. Μια αρχική τιμή του PSA < 4 ng/ml δεν αποκλείει την ύπαρξη καρκίνου του προστάτη.

Το Prohype μειώνει τις συγκεντρώσεις του PSA στον ορό 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 λαμβάνουν θεραπεία με Prohype πρέπει να λαμβάνεται υπόψη 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 σε περισσότερους από 3.000 ασθενείς σε μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη διάρκειας τεσσάρων χρόνων της φιναστερίδης όπου μελετήθηκε η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (Finasteride Long-term Efficacy and Safety Study, PLESS) επιβεβαίωσε ότι στους περισσότερους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φιναστερίδη 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 ελέγχου PSA και διατηρεί την ικανότητά του να ανιχνεύει τον καρκίνο του προστάτη.

Οποιαδήποτε υφιστάμενη αύξηση των επιπέδων του PSA κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Prohype πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά, συμπεριλαμβανομένης και της περίπτωσης να μην υπάρχει συμμόρφωση στη θεραπεία με Prohype.

Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκου/εργαστηριακών ελέγχων

Επίδραση στα επίπεδα PSA

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

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

Γι' αυτό το λόγο στους ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με Prohype για έξι μήνες ή περισσότερο, οι μετρώμενες τιμές PSA θα πρέπει να διπλασιασθούν προκειμένου να συγκριθούν με τις φυσιολογικές τιμές των ανδρών που δεν λαμβάνουν θεραπεία. Για κλινική ερμηνεία βλέπε παραπάνω στην ενότητα ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ, Επίδραση στο PSA και έλεγχος για καρκίνο.

Το ποσοστό του ελεύθερου PSA (λόγος ελεύθερου προς το συνολικό PSA) δεν μειώνεται σημαντικά από το Prohype. Ο λόγος του ελεύθερου προς το συνολικό PSA παραμένει σταθερός ακόμη και υπό την επίδραση του Prohype. Εάν το ποσοστό του ελεύθερου PSA χρησιμοποιείται ως μέσο για την ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη, δεν είναι απαραίτητη καμία αναπροσαρμογή στην τιμή του.

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.

Καρκίνος του μαστού στους άνδρες

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία στην αγορά έχει αναφερθεί ανάπτυξη καρκίνου του μαστού σε άνδρες που λαμβάνουν φιναστερίδη 5 mg. Οι γιατροί πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς τους να αναφέρουν αμέσως οποιοσδήποτε αλλαγές, όπως όγκους, πόνο, γυναικομαστία ή έκκριμα από τη θηλή του μαστού.

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Το Prohype δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.

Χρωστική Sunset Yellow FCF

Το PROHYPE περιέχει τη χρωστική Sunset Yellow FCF (E110), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η επίδραση της ηπατικής ανεπάρκειας στην φαρμακοκινητική της φιναστερίδης δεν έχει μελετηθεί.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διαπιστωθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.

Η φιναστερίδη μεταβολίζεται πρωταρχικά, μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P450 3A4. Αν και ο κίνδυνος να επηρεάζει η φιναστερίδη την φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων υπολογίζεται ότι είναι μικρός, είναι προφανές ότι οι αναστολείς και επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4 θα επηρεάσουν την συγκέντρωση της φιναστερίδης στο πλάσμα. Ωστόσο, βάσει καθιερωμένων πλαισίων ασφάλειας, οποιαδήποτε αύξηση λόγω της ταυτόχρονης χρήσης τέτοιων αναστολέων δεν είναι πιθανόν να είναι κλινικά σημαντική.

Μελέτες αλληλεπίδρασης, στον άνθρωπο, έχουν γίνει με προπρανολόλη, διγοξίνη, γλιβενκλαμίδα, βαρφαρίνη, θεοφυλλίνη, φенаζόνη και αντιπυρίνη, χωρίς να βρεθούν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Αλληλεπιδράσεις με άλλες φαρμακευτικές ουσίες

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

Προπρανολόλη: Σε 19 υγιείς εθελοντές που έλαβαν φιναστερίδη 5 mg/ημερησίως για 10 ημέρες, το Prohype 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 φιναστερίδη 5 mg/ημερησίως για 10 ημέρες, ταυτόχρονη χορήγηση πολλαπλών δόσεων φιναστερίδης και μιας δόσης διγοξίνης δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις της διγοξίνης και των ανοσολογικά ενεργών μεταβολιτών της στο πλάσμα.

Θεοφυλλίνη: Σε 12 υγιείς ασθενείς εθελοντές που έλαβαν φιναστερίδη 5 mg/ημερησίως για 8 ημέρες, η φιναστερίδη αύξησε την κάθαρση της ενδοφλεβίως χορηγηθείσας θεοφυλλίνης κατά 7%, ενώ μείωσε τη διάρκεια ημιζωής της κατά 10%. 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 φιναστερίδη 5 mg/ημερησίως για 14 ημέρες.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Prohype αντενδείκνυται για χρήση σε γυναίκες που είναι ή που μπορεί να μείνουν έγκυες (βλέπε παράγραφο 4.3. Αντενδείξεις).

Εξαιτίας της ικανότητας των αναστολέων του τύπου II της 5-α αναγωγάσης να εμποδίζουν τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε διϋδροτεστοστερόνη, DHT, αυτές οι δραστικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένης της φιναστερίδης, μπορεί να προκαλέσουν ανωμαλίες στα εξωτερικά γεννητικά όργανα άρρενος εμβρύου, όταν χορηγηθούν σε γυναίκα που εγκυμονεί (βλέπε παράγραφο 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια, Μελέτες ανάπτυξης).

Έκθεση σε φιναστερίδη - Κίνδυνος για το άρρεν έμβρυο

Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή μπορεί να μείνουν έγκυες δεν πρέπει να έρχονται σε επαφή με θρυμματισμένα ή σπασμένα δισκία Prohype εξαιτίας της πιθανότητας απορρόφησης της φιναστερίδης με επακόλουθο κίνδυνο για το άρρεν έμβρυο. Τα δισκία Prohype είναι επικαλυμμένα και αποτρέπουν την επαφή με το δραστικό συστατικό όταν χρησιμοποιούνται κανονικά, με την προϋπόθεση ότι δεν έχουν σπάσει ή δεν έχουν θρυμματισθεί.

Μικρές ποσότητες φιναστερίδης έχουν ανιχνευθεί στο σπέρμα ατόμων που λάμβαναν 5 mg φιναστερίδη ημερησίως. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό έχει ανεπιθύμητες επιπτώσεις στο άρρεν έμβρυο, εάν η μητέρα του έχει εκτεθεί στο σπέρμα ενός ασθενούς που λαμβάνει θεραπεία με φιναστερίδη. Εάν η σεξουαλική σύντροφος του ασθενούς είναι ή μπορεί να μείνει έγκυος, συνιστάται στον ασθενή να ελαχιστοποιήσει την έκθεση της συντρόφου στο σπέρμα.

Γαλουχία

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν δεδομένα τα οποία να υποστηρίζουν ότι το Prohype επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης ή χρήσης μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ανικανότητα και μειωμένη libido. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά το πρώτο διάστημα της θεραπείας και εξαφανίζονται με την συνέχιση της θεραπείας στην πλειονότητα των ασθενών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και/ή κατά την χρήση μετά την κυκλοφορία, έχουν κατηγοριοποιηθεί στον παρακάτω πίνακα.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει προσδιορισθεί ως εξής:

Πολύ Συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ Σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια μετά την κυκλοφορία δεν μπορεί να προσδιορισθεί επειδή αυτές έχουν ληφθεί από αυθόρμητες αναφορές.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα: ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως κνησμός, κνίδωση και αγγειοοίδημα (που περιλαμβάνει οίδημα των χειλέων, της γλώσσας, του τραχήλου και του προσώπου).
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές: μειωμένη σεξουαλική επιθυμία η οποία συνεχίζεται και μετά την διακοπή της θεραπείας. Μη γνωστές: κατάθλιψη
Καρδιακές διαταραχές	Μη γνωστές: αίσθημα παλμών
Ηπατοχολικές διαταραχές	Μη γνωστές: αυξημένα ηπατικά ένζυμα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές: εξάνθημα Μη γνωστές: κνησμός, κνίδωση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές: ανικανότητα, μειωμένος όγκος σπέρματος Όχι συχνές: διαταραχές στην εκσπερμάτωση, η οποία συνεχίζεται και μετά την διακοπή της θεραπείας, ευαισθησία στο μαστό, διόγκωση του μαστού Μη γνωστές: πόνος στους όρχεις, στυτική δυσλειτουργία η οποία συνεχίζεται και μετά την διακοπή της θεραπείας, ανδρική στειρότητα και/ή κακή ποιότητα σπέρματος. Έχει αναφερθεί βελτίωση ή ανάκτηση της φυσιολογικής ποιότητας του σπέρματος μετά την διακοπή της φιναστερίδης.

Επιπλέον, η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και κατά την χρήση μετά την κυκλοφορία: καρκίνος του μαστού στους άνδρες (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Μελέτη με τίτλο «Ιατρική θεραπεία των συμπτωμάτων του προστάτη» (Medical Therapy of Prostatic Symptoms, MTOPS)

Κατά την μελέτη MTOPS έγινε σύγκριση φιναστερίδης 5 mg/ημερησίως (n=768), δοξαζοσίνης 4 ή 8 mg /ημερησίως (n=756), συνδυασμένης θεραπείας φιναστερίδης 5 mg/ημερησίως και δοξαζοσίνης 4 ή 8 mg /ημερησίως (n=786), και εικονικού φαρμάκου (n=737). Στη μελέτη αυτή το προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας της συνδυασμένης θεραπείας ήταν γενικά σύμφωνο με τα προφίλ ασφάλειας των μεμονωμένων συστατικών. Η συχνότητα της διαταραχής εκσπερμάτωσης στους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία ήταν συγκρίσιμη με τη συνολική συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας για τις δύο μονοθεραπείες.

Στοιχεία από μελέτες μεγάλης διάρκειας

Σε μία μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 7 ετών, στην οποία εισήχθησαν 18.882 υγιείς άνδρες, για τους οποίους 9.060 υπήρχαν προς ανάλυση διαθέσιμα στοιχεία από βιοψία δια βελόνης, καρκίνος του προστάτη διαπιστώθηκε σε 803 (18,4%) άνδρες που έπαιρναν φιναστερίδη 5 mg/ημερησίως και σε 1.147 (24,4%) άνδρες που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα της φιναστερίδης 5 mg/ημερησίως 280 άνδρες (6,4%) είχαν καρκίνο προστάτη με σκορ Gleason 7-10 που διαπιστώθηκε με βιοψία δια βελόνης, έναντι 237 (5,1%) της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Περαιτέρω αναλύσεις υποδεικνύουν ότι η αύξηση της επίπτωσης υψηλού βαθμού καρκίνου προστάτη που παρατηρήθηκε στην ομάδα της φιναστερίδης 5 mg μπορεί να οφείλεται στην επίδραση της φιναστερίδης 5 mg στον όγκο του προστάτου (detection bias).

Από το σύνολο των περιπτώσεων με καρκίνο προστάτη που διαγνώσθηκε σε αυτή την μελέτη, περίπου το 98% ταξινομήθηκε ως ενδοκαπικός (κλινικό στάδιο T1 ή T2) κατά την διάγνωση. Η κλινική σημασία των δεδομένων με σκορ Gleason 7-10 είναι άγνωστη.

Ευρήματα εργαστηριακών ελέγχων

Όταν αξιολογούνται εργαστηριακά αποτελέσματα του PSA, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι τα επίπεδα PSA μειώνονται στους ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με Prohyre (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ).

Καμία άλλη διαφορά δεν παρατηρήθηκε στις τυποποιημένες εργαστηριακές εξετάσεις σε ασθενείς που ελάμβαναν ως θεραπεία εικονικό φάρμακο (placebo) ή φιναστερίδη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του:

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων
Μεσογείων 284
15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ουρολογικά, Φάρμακα για την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, Αναστολείς 5α-αναγωγής τεστοστερόνης, Κωδικός ATC: G04CB01

ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Η καλοήγη 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 έχουν μετρίου έως σοβαρού βαθμού ουρολογικά συμπτώματα ή μείωση στη ροή των ούρων σε σύγκριση με τους άνδρες με μικρότερο προστάτη.

Η ανάπτυξη και η αύξηση του μεγέθους του προστατικού αδένος καθώς και η επακόλουθη ΚΥΠ εξαρτάται από το ισχυρό ανδρογόνο 5-α διϋδροτεστοστερόνη (DHT). Η τεστοστερόνη που εκκρίνεται από τους όρχεις και τα επινεφρίδια, μετατρέπεται γρήγορα σε DHT από το ένζυμο 5α-αναγωγάση πρωταρχικά στον προστατικό αδένος, 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-αναγωγάσης, 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* η φιναστερίδη έχει δείξει ότι είναι ένας ειδικός αναστολέας τύπου II της 5α-αναγωγάσης 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 δεν 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 υποστρόφη στην υπερπλασία του προστάτη μαζί με τη συνοδό 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 η φιναστερίδη 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 φιναστερίδη 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 φιναστερίδη για τρεις μήνες, διακοπή της θεραπείας είχε ως αποτέλεσμα την επαναφορά του όγκου του προστάτη στα προ της θεραπείας επίπεδα μετά από περίπου τρεις μήνες.

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

Η φιναστερίδη εμφανίστηκε να αναστέλλει το μεταβολισμό των C19 και C21 στεροειδών και έκτοτε εμφανίστηκε να έχει ανασταλτική επίδραση τόσο στην ηπατική όσο και στην περιφερική δραστηριότητα της 5α-αναγωγάσης 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-αναγωγή, 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-αναγωγής 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 υποδεικνύουν ότι το Prohyre μεταστρέφει την εξέλιξη της ΚΥΠ στους άνδρες με διογκωμένο προστάτη.

Η φιναστερίδη 5mg/ημέρα αρχικά αξιολογήθηκε σε ασθενείς με συμπτώματα ΚΥΠ και εξακριβωμένο διογκωμένο προστάτη με δακτυλική εξέταση, σε δύο 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 φιναστερίδης 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.

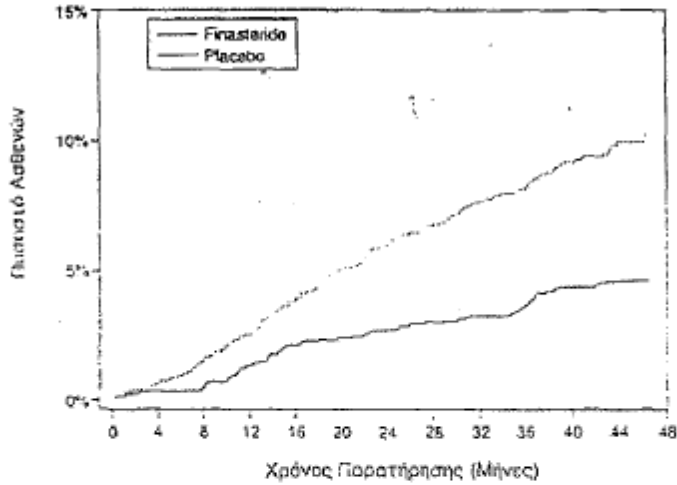
Η φιναστερίδη αξιολογήθηκε περαιτέρω στην Μεγάλης Διάρκειας Μελέτη Αποτελεσματικότητας και Ασφάλειας της φιναστερίδης (Finasteride Long-term Efficacy and Safety Study, PLESS) μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo, πολυκεντρική μελέτη διάρκειας 4 χρόνων. Στη μελέτη αυτή εκτιμήθηκε η επίδραση της θεραπείας με φιναστερίδη 5 mg/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]. 3.400 ασθενείς ηλικίας από 45 έως 78 ετών με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα ΚΥΠ και διογκωμένο προστάτη εξακριβωμένο με δακτυλική εξέταση τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη (1.524 στη φιναστερίδη και 1.516 στο placebo) και 3.016 ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα. 1.883 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 φιναστερίδη, γεγονός που δείχνει 51% μείωση στον κίνδυνο για χειρουργική επέμβαση ή οξεία επίσχεση ούρων σε διάστημα 4 ετών. Η φιναστερίδη μείωσε τον κίνδυνο για χειρουργικές επεμβάσεις κατά 55% (10,1% για το placebo σε σύγκριση με 4,6% για τη φιναστερίδη) και μείωσε τον κίνδυνο για οξεία επίσχεση ούρων κατά 57% (6,7% για το placebo σε σύγκριση με 2,8% για τη φιναστερίδη). 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 (βλέπε 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.

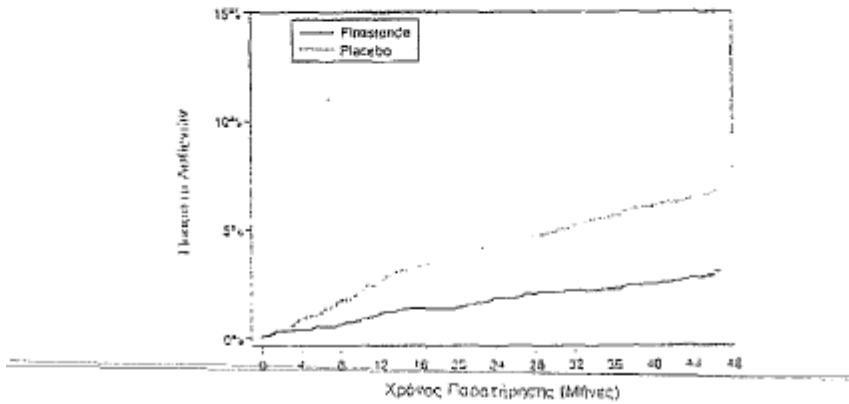
Διάγραμμα 1

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



Διάγραμμα 2

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



Πίνακας 1			
ΡΥΘΜΟΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΚΑΙ ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΠΟ ΤΗ ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ ΣΕ ΔΙΑΣΤΗΜΑ 4 ΧΡΟΝΩΝ			
Ουρολογικά συμβάντα	Ποσοστό Ασθενών		Μείωση κινδύνου
	Placebo (n=1503)	Φιναστερίδη 5mg (n=1513)	
Εγχείρηση ή Οξεία Επίσχεση Ούρων	13,3%	6,6%	51%*
Εγχείρηση+ TURP	10,1%	4,6%	55%*
	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 νωρίς από την δεύτερη εβδομάδα. Σε σύγκριση με το placebo μια σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα στον 7ο και 10ο μήνα παρατηρήθηκε στις μελέτες αυτές. Αν και σε μερικούς ασθενείς φάνηκε νωρίς 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, η φιναστερίδη 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 φιναστερίδη και αυτή η βελτίωση συνεχίστηκε μέχρι το τέταρτο έτος. Βελτίωση στη βαθμολογία των συμπτωμάτων υπήρξε τον πρώτο χρόνο και στους ασθενείς που λάμβαναν 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 δύο 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 της φιναστερίδης γεγονός που διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η μέση τιμή της μέγιστης ταχύτητας ροής ούρων πριν την έναρξη της μελέτης ήταν περίπου 11 mL/sec και στις δύο ομάδες θεραπείας. Στους ασθενείς που παρέμειναν σε θεραπεία σε όλη τη διάρκεια της μελέτης και είχαν στοιχεία για τη ροή των ούρων προς αξιολόγηση, η φιναστερίδη αύξησε τη μέγιστη ταχύτητα ροής ούρων κατά 1,9 mL/sec σε σύγκριση με 0,2 mL/sec στην ομάδα του placebo.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟΝ ΟΓΚΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Στις δύο μελέτες Φάσης III διάρκειας 1 έτους, ο μέσος όγκος του προστάτη πριν την έναρξη της μελέτης κυμαινόταν μεταξύ 40-50 cc. Και στις δύο 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 φιναστερίδη 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 υπο-ομάδας της μαγνητικής τομογραφίας οι οποίοι παρέμειναν σε θεραπεία σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, η φιναστερίδη μείωσε τον όγκο του προστάτη κατά 17,9% (από 55,9 cc αρχικά σε 45,8 cc στο τέλος των 4 χρόνων) σε σύγκριση με μια αύξηση κατά 14,1% (από 51,3 cc σε 58,5 cc) στην ομάδα του placebo ($p < 0,001$).

Ο ΟΓΚΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Μια μετα-ανάλυση όπου συνδυάστηκαν δεδομένα 1 έτους από επτά διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με placebo μελέτες παρόμοιου σχεδιασμού, όπου συμπεριελήφθησαν 4.491 ασθενείς με συμπτωματική ΚΥΠ, έδειξαν ότι στους ασθενείς που θεραπεύονται με φιναστερίδη, 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, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη 36 ασθενών με μετρίου ή σοβαρού βαθμού συμπτώματα απόφραξης ούρων και με μέγιστη ταχύτητα ροής ούρων μικρότερη από 15 ml/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 5 mg φιναστερίδη.

Η επίδραση της φιναστερίδης στον όγκο της περιφερικής και περιουριθρικής ζώνης του προστάτη εκτιμήθηκε με μαγνητικό τομογράφο σε 20 άνδρες με ΚΥΠ, σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, διάρκειας ενός έτους. Οι ασθενείς που ελάμβαναν φιναστερίδη σε αντίθεση με αυτούς που ελάμβαναν placebo, παρουσίασαν σημαντική μείωση [11,5, 3,2 cc(SE)] του συνολικού όγκου του αδένα. Η μείωση αυτή κατά μεγάλο μέρος οφειλόταν στη μείωση (6,2, 3cc) στον όγκο της περιουριθρικής ζώνης.

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από του στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης με ¹⁴C-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 5α-αναγωγή.

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 6 έως 8 ώρες. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα ήταν 6 ώρες. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες ήταν 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 5 mg/ημέρα στο σταθερό σημείο της καμπύλης οι συγκεντρώσεις της φιναστερίδης στο πλάσμα υπολογίστηκαν ότι είναι 8-10 ng/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 8 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 που κυμαίνεται από 9 έως 55 ml/min, η κατανομή της φιναστερίδης μετά από χορήγηση μίας 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 απέκκριση στα κόπρανα αυξάνεται αναλογικά με τη μείωση στην ουρική απέκκριση και δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

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

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Καρκινογένεση, μεταλλαξιόγonos δράση

Μη κλινικά δεδομένα δεν έδειξαν κανένα ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο βάσει των συμβατικών μελετών επαναλαμβανόμενης δόσης τοξικότητας, γενετοξικότητας, 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-αναγωγής, 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 800 ng 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 5 mg φιναστερίδης, και στον οποίο μπορεί να είναι εκτεθειμένη μία γυναίκα μέσω του σπέρματος. Για την επιβεβαίωση του συσχετισμού του μοντέλου πιθήκων των Ινδιών με την εμβρυϊκή ανάπτυξη στον άνθρωπο, η από του στόματος χορήγηση φιναστερίδης 2 mg/kg/ημερησίως [η συστηματική έκθεση (AUC) των πιθήκων ήταν λίγο μεγαλύτερη (3x) από ότι των ανδρών, οι οποίοι έλαβαν 5 mg 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 καμία 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-μηνια μελέτη σε αρουραίους Sprague-Dawley, που έλαβαν δόσεις φιναστερίδης έως 160 mg ημερησίως τα αρσενικά και 320 mg ημερησίως τα θηλυκά. Οι δόσεις αυτές προκάλεσαν αντίστοιχη συστηματική έκθεση στους αρουραίους 111 και 274 φορές από αυτές που παρατηρήθηκαν σε άνδρες που έλαβαν τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 5 mg ημερησίως. Όλες οι μετρήσεις έκθεσης βασίστηκαν στον υπολογισμό του AUC (0-24h) για τα ζώα και τη μέση τιμή AUC (0-24h) για τον άνθρωπο (0,4 µg/hr/ml).

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

Στα ποντίκια, με μια δόση 25 mg/Kg/ημερησίως (23 φορές της ανθρώπινης υπολογισθείσης έκθεσης) και στους αρουραίους με μια δόση ≥ 40 mg/Kg/ημερησίως (39 φορές της ανθρώπινης έκθεσης) παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας υπερπλασίας των κυττάρων Leydig. Έχει

αποδειχθεί θετική συσχέτιση μεταξύ των υπερπλαστικών αλλοιώσεων των κυττάρων Leydig και της αύξησης στον ορό των επιπέδων της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) (2-3 φορές πάνω από τον μάρτυρα) και στα δύο είδη τρωκτικών που θεραπεύτηκαν με υψηλές δόσεις φιναστερίδης. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στα κύτταρα Leydig που να σχετίζονται με το φάρμακο ούτε στους αρουραίους ούτε στους σκύλους που θεραπεύτηκαν με φιναστερίδη για ένα χρόνο, με δόσεις 20 mg/ Kg/ημέρα και 45 mg/ Kg/ημέρα (30 και 350 φορές αντίστοιχα της ανθρώπινης έκθεσης) ή σε ποντίκια που θεραπεύτηκαν για 19 μήνες με δόση 25 mg/Kg/ημέρα (2-3 φορές της υπολογισθείσης 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* δοκιμασία αλκαλικής έκπλυσης.

Σε μια *in vitro* δοκιμή χρωμοσωμικής απόκλισης όπου κύτταρα ωοθηκών από σινικά χάμστερς εκτέθηκαν σε υψηλές συγκεντρώσεις (450-550 μmol) φιναστερίδης, υπήρξε ελαφρά αύξηση των χρωμοσωμικών αποκλίσεων.

Οι συγκεντρώσεις αυτές αντιστοιχούν σε 4.000-5.000 φορές των μέγιστων επιπέδων στο πλάσμα στον άνθρωπο όταν δοθεί συνολική δόση 5 mg. Ακόμα, οι συγκεντρώσεις (450-550 μmol) που χρησιμοποιούνται σε *in vitro* μελέτες δεν επιτυγχάνονται σε ένα βιολογικό σύστημα. Σε μια *in vivo* 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 250 mg/Kg/ημέρα (228 φορές της συνιστώμενης ανθρώπινης έκθεσης), όπως καθορίζεται στις μελέτες καρκινογένεσης.

Μελέτες αναπαραγωγής

Σε σεξουαλικά ώριμα αρσενικά κουνέλια, που έλαβαν φιναστερίδη 80 mg/Kg/ημέρα (800 φορές της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης των 5 mg/ημερησίως) για έως 12 εβδομάδες, καμία επίδραση στη γονιμότητά τους, στην ποσότητα του σπέρματος ή στον όγκο εκσπερμάτισης δεν παρατηρήθηκε.

Σε σεξουαλικά ώριμους αρσενικούς αρουραίους που έλαβαν την ίδια δόση φιναστερίδης δεν υπήρξαν σημαντικές επιδράσεις στη γονιμότητά τους μετά από 6 ή 12 εβδομάδες θεραπείας. Ωστόσο, όταν η θεραπεία συνεχίστηκε έως 24 ή 30 εβδομάδες υπήρξε μια εμφανής μείωση της γονιμότητας και της γονιμοποίησης, και μια σχετιζόμενη 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.

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.

Ανεπιθύμητη επίδραση στους όρχεις ή στη διαδικασία ζευγαρώματος που να σχετίζεται με το φάρμακο δεν εμφανίστηκε τόσο στους αρουραίους όσο και στα κουνέλια.

Μελέτες ανάπτυξης

Χορήγηση φιναστερίδης σε εγκύους αρουραίους, σε δόσεις που κυμαίνονται από 100 μg/kg/ημερησίως έως 100 mg/kg/ημερησίως (1-1.000 φορές η συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 5 mg/ημερησίως) είχαν ως αποτέλεσμα δόσοεξαρτώμενη 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 >30 μg/kg/ημερησίως (>30% της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης των 5 mg/ημερησίως) και μειωμένη απόσταση των γεννητικών οργάνων μετά από χορήγηση φιναστερίδης >3 μg/kg/ημερησίως (>3% της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης των 5 mg/ημερησίως). Η κρίσιμη περίοδος όπου οι επιδράσεις αυτές ασκούνται στους αρσενικούς αρουραίους βρέθηκε να είναι η 16-17η ημέρα της κύησης.

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

Καμία εμφάνιση ανωμαλιών στην ανάπτυξη δεν παρατηρήθηκε στην πρώτη πατρική γενιά (F1) αρσενικών ή θηλυκών απογόνων που να προέρχονται από το ζευγάρι αρσενικών αρουραίων που έλαβαν θεραπεία με φιναστερίδη (80 mg/kg/ημερησίως, 61 φορές την ανθρώπινη έκθεση) με θηλυκά που δεν είχαν λάβει θεραπεία. Χορήγηση 3 mg/kg/ημερησίως φιναστερίδης (30 φορές η συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 5 mg/ημερησίως) κατά το τελευταίο διάστημα της εγκυμοσύνης και θηλασμού οδήγησε σε ελαφρά μείωση γονιμότητας στους άρρενες απογόνους της πρώτης πατρικής γενιάς F1. Καμία επίδραση δεν παρατηρήθηκε στους θηλυκούς απογόνους. Κανένα περιστατικό δυσμορφίας δεν παρατηρήθηκε σε έμβρυα κουνελιών που εκτέθηκαν σε φιναστερίδη ενδομητρίως από την 6η έως την 18η ημέρα της εγκυμοσύνης και σε δόσεις έως 100 mg/kg/ημερησίως (1.000 φορές τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 5 mg/ημερησίως). Ωστόσο, οι επιδράσεις στα 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 εμβρυονικής και εμβρυϊκής ανάπτυξης αξιολογήθηκαν σε πιθήκους Rhesus (ημέρες κύησης 20-100), ένα είδος η ανάπτυξη του οποίου προσομοιάζει με αυτή της ανθρώπινης ανάπτυξης περισσότερο απ' ό,τι αυτή των αρουραίων ή των κουνελιών. Η ενδοφλέβια χορήγηση φιναστερίδης σε εγκύους πιθήκους σε υψηλές δόσεις έως 800 ng/ημερησίως (δόση τουλάχιστον 60-120 φορές υψηλότερη της υπολογισθείσας έκθεσης εγκύων γυναικών στη φιναστερίδη από σπέρμα ανδρών που έλαβαν 5 mg/ημερησίως) δεν οδήγησε σε ανωμαλίες στα άρρενα έμβρυα. Σε επιβεβαίωση της σχέσης του μοντέλου πιθήκου Rhesus και της ανάπτυξης του ανθρώπινου εμβρύου, χορήγηση πολύ υψηλής δόσης φιναστερίδης από το στόμα (2 mg/kg/ημερησίως, 20 φορές τη συνιστώμενη δόση των 5 mg/kg/ημερησίως σε ανθρώπους ή περίπου 1-2 εκατομμύρια φορές την υψηλότερη υπολογισμένη έκθεση σε φιναστερίδη σπέρματος ανδρών που έλαβαν 5 mg/ημερησίως) 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 θήλεα έμβρυα σε καμία δοσολογία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο
Νατριούχο γλυκολικό άμυλο
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)
Στεατικό μαγνήσιο
Δοκουσικό νάτριο

Επικάλυψη: Μπλε Opadry 02H0569 που αποτελείται από:

- υπομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), καθαρός τάλκης, προπυλενογλυκόλη, ινδικοτίνη (ινδικοκαρμίνη), κίτρινο κινολίνης (E104), Πορτοκαλοκίτρινη χρωστική (Sunset Yellow FCF) (E110)

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Φύλαξη και χειρισμός

Αποθηκεύστε σε θερμοκρασία δωματίου μικρότερη από 25°C.

Προφυλάξτε από το φως και διατηρήστε τον περιέκτη ερμητικά κλεισμένο. Εάν το υμένιο της επικάλυψης των δισκίων του Prohype έχει σπάσει (π.χ. θρυμματισμένο), τα δισκία δεν πρέπει να κρατούνται 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 παραγράφους 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ-ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΟ ΑΡΡΕΝ ΕΜΒΡΥΟ και 4.6 Κύηση και γαλουχία).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Χάρτινο κουτί που περιέχει 14, 15 ή 30 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στην αγορά.

6.6 Οδηγίες χρήσεως

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

7. Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Β.Ε.

Λ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ 144, 153 51, ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ

Τηλ: 210- 6664805

Fax: 210-6664804

e-mail: info@pharmathen.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

45356/12/15-02-2013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1^η Έγκριση 29-10-2007

Ανανέωση: 15-02-2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ