

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ ALSTERIDE

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ

1 δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει finasteride 5mg.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

4.1 **Θεραπευτικές ενδείξεις**

Ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτου (ΚΥΠ) σε ασθενείς με διογκωμένο προστάτη για τη μείωση του όγκου του προστάτου, τη βελτίωση της ροής των ούρων και των συμπτωμάτων της ΚΥΠ, τη μείωση της συχνότητας της οξείας επίσχεσης ούρων και της ανάγκης χειρουργικής επεμβάσεως για διουρηθρική εκτομή του προστάτου και προστατεκτομή.

4.2 **Δοσολογία και οδός 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 ALSTERIDE 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 9ml/min), καθώς από μελέτες φαρμακοκινητικής δεν παρουσιάστηκε κάποια αλλαγή στην διάθεση της φιναστερίδης.

Δοσολογία σε ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται κάποια αναπροσαρμογή της δόσης, 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 ALSTERIDE δεν ενδείκνυται στις γυναίκες ή στα παιδιά.

Το ALSTERIDE αντενδείκνυται στις παρακάτω περιπτώσεις:

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

4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά την Χρήση

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

Το ALSTERIDE δεν ενδείκνυται για χρήση στα παιδιά (βλέπε ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ παιδιατρική χρήση), ή γυναίκες (βλέπε ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ-ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΑΡΡΕΝ ΕΜΒΡΥΟ 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 ALSTERIDE εξαιτίας της πιθανότητας αποβολής λόγω της φιναστερίδης και τον επακόλουθο κίνδυνο για το άρρεν έμβρυο (βλέπε 4.6. Κύηση και Γαλουχία). Τα δισκία ALSTERIDE είναι επικαλυμμένα και αποτρέπουν την επαφή με δραστικό συστατικό όταν χρησιμοποιούνται κανονικά, με την προϋπόθεση ότι τα δισκία δεν έχουν σπάσει ή θρυμματισθεί.

ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

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

Εξαιτίας της ικανότητας των αναστολέων της 5-α ρεδουκτάσης 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.

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 θεραπεύονται με ALSTERIDE. Ασθενείς με ΚΥΠ και αυξημένο PSA παρακολουθήθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με επανειλημμένες μετρήσεις PSA και βιοψίες του προστάτη. Σε αυτές τις μελέτες το ALSTERIDE 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 ALSTERIDE 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 ALSTERIDE, 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 > 10ng/ml (Hybritech) προϋποθέτει περαιτέρω έλεγχο και βιοψία. Για επίπεδα PSA μεταξύ 4 και 10ng/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 ALSTERIDE. Μια τιμή του PSA < 4ng/ml δεν αποκλείει την ύπαρξη καρκίνου του προστάτη.

Το ALSTERIDE 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 ALSTERIDE 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 διπλά-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 συνήθεις ασθενείς που θεραπεύονται 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 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 ALSTERIDE πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά, περιλαμβανομένης, και της περίπτωσης να μην υπάρχει συμμόρφωση στη θεραπεία με ALSTERIDE.

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 ALSTERIDE. 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 ALSTERIDE 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 ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ, Επίδραση στο PSA και έλεγχος για καρκίνο.

Παιδιατρική Χρήση

Το ALSTERIDE δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

Δεν έχουν πιστοποιηθεί αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα με κλινική σπουδαιότητα. Το ALSTERIDE δε φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά το κυτόχρωμα P450-το ενζυμικό 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 αντιπυρίνη χωρίς να βρεθούν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

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

Προπρανολόλη: Σε 19 υγιείς εθελοντές που έλαβαν ALSTERIDE 5mg/ημερησίως για 10 ημέρες, το ALSTERIDE 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 ALSTERIDE 5mg/ημερησίως για 10 ημέρες, ταυτόχρονη χορήγηση πολλαπλών δόσεων ALSTERIDE και μιας δόσης διγοξίνης δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα για τη διγοξίνη και για τους ανασολογικά ενεργούς μεταβολίτες της.

Θεοφυλλίνη: Σε 12 υγιείς ασθενείς εθελοντές που έλαβαν ALSTERIDE 5mg/ημερησίως για 8 ημέρες, το ALSTERIDE αύξησε σημαντικά την κάθαρση της θεοφυλλίνης κατά 7% και μείωσε τη διάρκεια ημιζωής 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 αποθεραπεία με ALSTERIDE 5mg/ημερησίως για 14 ημέρες.

Άλλη ταυτόχρονη θεραπεία

Παρά το ότι συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν έχουν γίνει, το ALSTERIDE χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα σε κλινικές μελέτες με α-αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ), ακεταμινοφένη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, αναλγητικά, αντιεπιληπτικά, β-αναστολείς, διουρητικά, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, καρδιακά νιτρώδη, αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης, 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 ANTENΔΕΙΞΕΙΣ)

Το ALSTERIDE δεν ενδείκνυται για χρήση από τις γυναίκες.

Χορήγηση φιναστερίδης σε αρουραίους εγκύους, σε δόσεις που κυμαίνονται από 100μg/Kg/ημερησίως έως 100mg/Kg/ημερησίως (1-1000 φορές η συνιστώμενη ανθρώπινη δόση) 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 $\geq 30\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{ημερησίως}$ ($\geq 3/10$ της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης). 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 ρεδουκτάσης και είναι παρόμοιες με αυτές που αναφέρονται σε αρσενικά βρέφη με γενετική έλλειψη της 5-α ρεδουκτάσης. 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 3mg/Kg/ημερησίως φιναστερίδης (30 φορές η συνιστώμενη ανθρώπινη δόση) 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 περί τη διαπλάση δεν παρατηρήθηκε σε έμβρυα κουνελιών που εκτέθηκαν σε φιναστερίδη ενδομητρίως από την 6-18η ημέρα της εγκυμοσύνης και σε δόσεις έως 100mg/Kg/ημερησίως (1000 φορές από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση). 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 άρρενων εμβρύων.

Δεν παρατηρήθηκαν άλλες ανωμαλίες σε άρρενα έμβρυα καθώς επίσης σε θήλεα έμβρυα σχετιζόμενες με τη φιναστερίδη σε καμία δοσολογία.

Θηλάζουσες μητέρες

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

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων

Το ALSTERIDE δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης ή χρήσης μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Στη μελέτη PLESS, 1524 ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με φιναστερίδη 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 τη φιναστερίδη σε σύγκριση με το 3,3% (50 ασθενείς) που ελάμβαναν placebo. 3,7% (57 ασθενείς) που ελάμβαναν θεραπεία με φιναστερίδη 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 τη φιναστερίδη ήταν $\geq 1\%$ και μεγαλύτερη από το placebo σε όλη τη διάρκεια των 4 ετών της μελέτης, ήταν εκείνες που σχετιζόνταν με τη σεξουαλική λειτουργία, ενοχλήσεις στο στήθος και ερύθημα. Κατά τον πρώτο χρόνο της μελέτης, ανικανότητα αναφέρθηκε στο 8,1% των ασθενών που ελάμβαναν φιναστερίδη σε σύγκριση με το 3,7% των ασθενών που ελάμβαναν placebo, μειωμένη libido αναφέρθηκε στο 6,4% σε σύγκριση με το 3,4% και διαταραχές στην εκσπερμάτιση σε 0,8% σε σύγκριση με 0,1% αντιστοίχως. Κατά τα έτη 2-4 της μελέτης δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας ως προς τα ποσοστά εμφάνισης αυτών των τριών ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα συνολικά ποσοστά στα έτη 2-4 ήταν: ανικανότητα (5,1% για τη φιναστερίδη, 5,1% για το placebo), μειωμένη libido (2,6%, 2,6%) και διαταραχή στην εκσπερμάτιση (0,2%, 0,1%). Τον πρώτο χρόνο, μειωμένος όγκος εκσπερμάτισης αναφέρθηκε σε ποσοστά 3,7% και 0,8% των ασθενών σε φιναστερίδη και placebo αντιστοίχως, στα έτη 2-4 το συνολικό ποσοστό ήταν 1,5% για τη φιναστερίδη, και 0,5% για το placebo. Τον πρώτο χρόνο αύξηση μαστών (0,5%, 0,1%), ευαισθησία στους μαστούς (0,4%, 0,1%) και εξάνθημα (0,5%, 0,2%) επίσης αναφέρθηκαν. Τα έτη 2-4 τα συνολικά ποσοστά ήταν, αύξηση μαστών (1,8%, 1,1%) ευαισθησία στους μαστούς (0,7%, 0,3%) και

εξάνθημα (0,5%, 0,2%).

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ελεγχόμενες με placebo μελέτες Φάσης ΙΙΙ διάρκειας 1 έτους και στις επεκτάσεις αυτών διάρκειας 5 ετών 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 φιναστερίδη. Η συχνότητα εμφάνισης νέων σεξουαλικών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το φάρμακο, μειώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας.

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

- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου του οιδήματος χειλέων.

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 φιναστερίδη (βλ. 4.4. Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις, ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ).

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

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. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

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 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 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-ρεδοουκτάση 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-ρεδοουκτάσης, 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-ρεδοουκτάσης 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 υποστροφή 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 φιναστερίδη 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 0,6ml 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 αναστέλει, το μεταβολισμό του C 19 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 υποδεικνύουν ότι η φιναστερίδη 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 Μελέτης 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

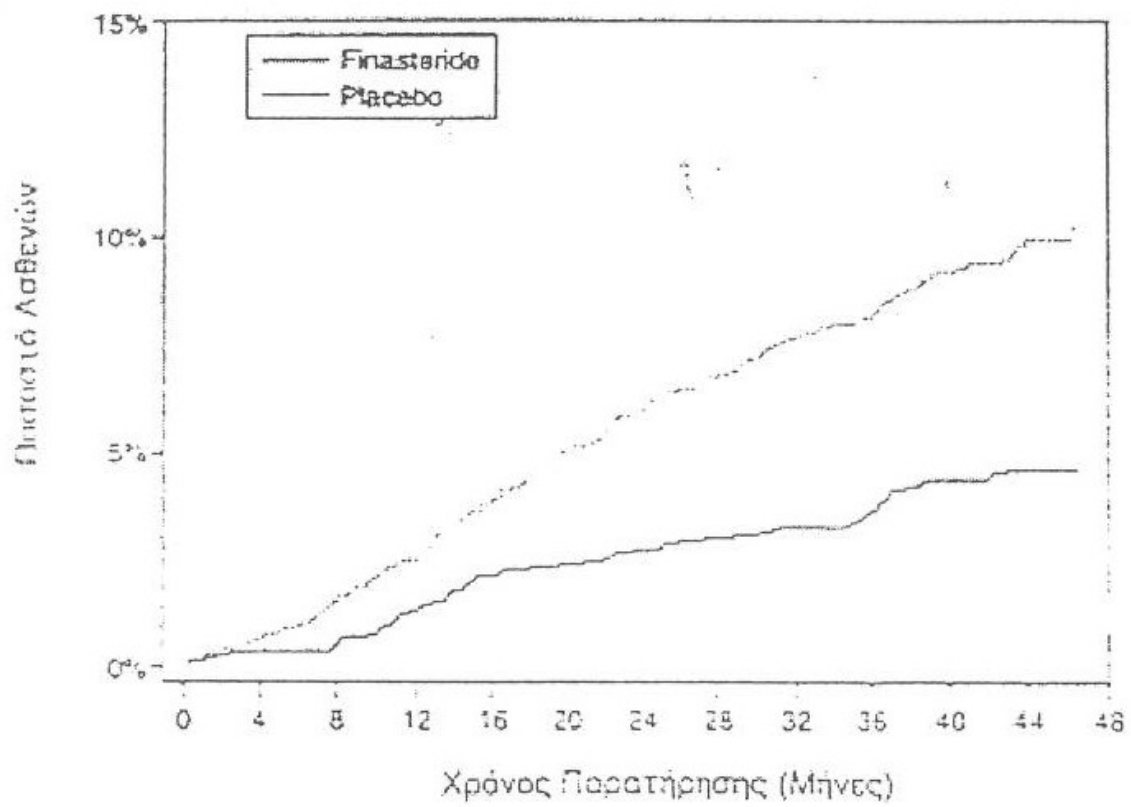
αυτή εκτιμήθηκε η επίδραση της θεραπείας με φιναστερίδη 5mg/ημέρα στα συμπτώματα της ΚΥΠ και στα ουρολογικά γεγονότα που συνδέονται με την ΚΥΠ [εγχειρητική παρέμβαση (π.χ. διουρηθρική εκτομή του προστάτη και προστατεκτομή) ή οξεία επίσχεση ούρων που χρειάζεται καθετηριασμό]. 3400 ασθενείς ηλικίας από 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 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 (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

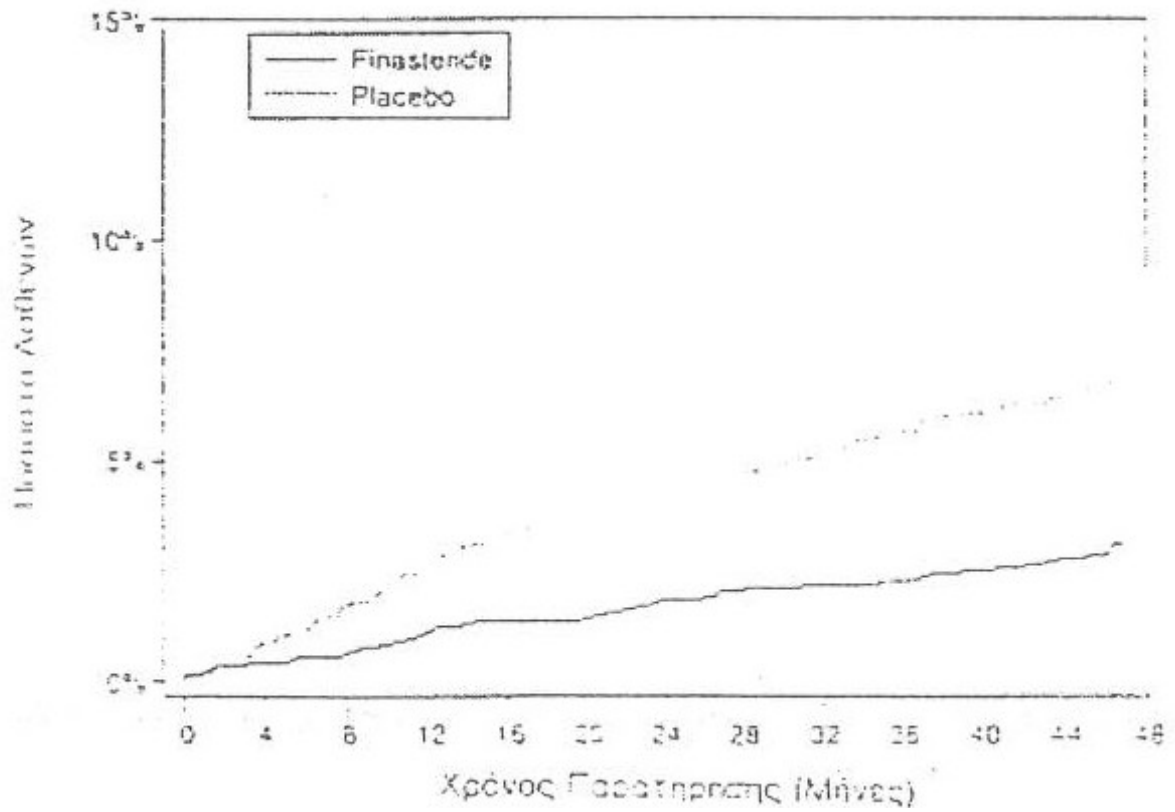
Ποσοστό ασθενών στους οποίους έγινε χειρουργική επέμβαση για ΚΥΠ, συμπεριλαμβανομένης της TURP.



Διάγραμμα 2

Ποσοστό ασθενών που εμφάνισαν οξεία επίσχεση ούρων (Αυθόρμητη και

Επιτακτική).



Πίνακας 1			
ΡΥΘΜΟΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΚΑΙ ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΠΟ ΤΗ ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ 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 ΙΙΙ, διάρκειας 1 έτους, η μέση ολική βαθμολογία των συμπτωμάτων μειώθηκε από την αρχική νωρίς 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 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 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 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 1,9ml/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 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 υποομάδας 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 55,9cc αρχικά σε 45,8cc στο τέλος των 4 χρόνων) σε σύγκριση με μια αύξηση κατά 14,1 % (από 51,3cc σε 58,5cc) στην ομάδα του placebo (p<0,001).

Ο ΟΓΚΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Μια μετα-ανάλυση όπου συνδυάστηκαν δεδομένα 1 έτους από επτά διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με placebo μελέτες παρόμοιου σχεδιασμού, όπου συμπεριελήφθησαν 4491 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 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 φιναστερίδη.

Η επίδραση της φιναστερίδης στον όγκο της περιφερικής και περιουρηθρικής 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 ± 3,2cc(SE)] του συνολικού όγκου του αδένα. 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 πλεονεκτική κλινική ανταπόκριση που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από του στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένης 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-ρεδουκτάση.

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 είναι 6 ώρες. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι 93%. Η κάθαρση στο πλάσμα και ο όγκος κατανομής της φιναστερίδης ήταν περίπου 165ml/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 8-10 ng/mL και παρέμειναν σταθερές με την πάροδο του χρόνου.

Ο ρυθμός απέκκρισης της φιναστερίδης μειώνεται σε κάποιο βαθμό 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 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 ασθενών που ελάμβαναν φιναστερίδη 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 5mg/ημέρα. Το ποσό της φιναστερίδης στο σπερματικό υγρό ήταν 50 έως 100 φορές μικρότερο από τη δόση της φιναστερίδης (5mg) η οποία δεν είχε καμία επίδραση στα κυκλοφορούντα επίπεδα της DHT ενήλικων ανδρών (βλ. επίσης 5.3 Προ κλινικά στοιχεία ασφάλειας).

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογόνος δράση, επίδραση στη γονιμότητα.

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 του Leyding, με μια δόση 250mg/Kg ημερησίως (228 φορές της ανθρώπινης έκθεσης). Στα ποντίκια, με μια δόση 25mg/Kg/ημερησίως (23 φορές την ανθρώπινη έκθεση) και στους αρουραίους με μια δόση ≥ 40 mg/Kg/ημερησίως (39 φορές την ανθρώπινη έκθεση) παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας υπερπλασίας των κυττάρων των Leyding. Έχει αποδειχθεί θετική συσχέτιση μεταξύ των υπερπλαστικών αλλοιώσεων των κυττάρων του Leyding και της αύξησης στο πλάσμα των επιπέδων της LH (2-3 φορές πάνω από τον έλεγχο) και στα δύο είδη τρωκτικών που θεραπεύτηκαν με υψηλές δόσεις φιναστερίδης. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στα κύτταρα του 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 την ανθρώπινη έκθεση) ή σε ποντίκια που θεραπεύτηκαν για 19 μήνες με δόση 25mg/Kg/ημέρα (2-3 φορές την ανθρώπινη

έκθεση). Δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιογόνος δράση σε μια βακτηριακή *in vitro* δοκιμή για διαπίστωση μεταλλαξιογόνου δράσης, σε μια δοκιμασία με κύτταρα θηλαστικών για διαπίστωση μεταλλαξιογόνου δράσης η 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 450-550μl/μmol/φιναστερίδης, υπήρξε μια ελαφρά αύξηση των χρωμοσωμικών αποκλίσεων. Οι συγκεντρώσεις αυτές αντιστοιχούν σε 4.000-5.000 φορές τα μέγιστα επίπεδα 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 τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, όπως καθορίζεται στις μελέτες καρκινογένεσης).

Μελέτες αναπαραγωγής

Σε σεξουαλικά ώριμα αρσενικά κουνέλια, που έλαβαν φιναστερίδη 80mg/Kg/ημέρα (543 φορές την 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.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Δραστική ουσία: Φιναστερίδη

Έκδοχα: Lactose monohydrate, Starch maize pregelatinased, Sodium starch glycollate (Type A), Docusate sodium, Cellulose microcrystalline (Avicel PH 101), Povidone K30, Magnesium stearate.
Opadry blue (OY-S-20925)

6.2 Ασυμβατότητες

Καμιά 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 30°C (86 °F). Προφυλάξτε από το φως και διατηρήστε τον περιέκτη ερμητικά κλεισμένο. Εάν το υμένιο της επικάλυψης των δισκίων του ALSTERIDE 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:

Διατίθεται σε συσκευασίες των 14 και 28 δισκίων με φύλλο οδηγιών για το χρήστη.

6.6 Οδηγίες χρήσης:

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες οδηγίες. Λαμβάνεται ένα δισκίο ALSTERIDE καθημερινά, με ή χωρίς φαγητό.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας :

ALAPIS ABEE

Αυτοκράτορος Νικολάου 2, 176 71 Αθήνα

Τηλ. 213 0151111, Fax 210 9238456

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1598 /14-04-2010

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

352/5-1-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 1/2009

1-2009