

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PROSCAR 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg finasteridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Laktoosimonohydraatti 106,4 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Sininen omenanmuotoinen tabletti, toisella puolella tunnus MSD 72, toisella PROSCAR.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoito ja taudin etenemisen pysäyttäminen sekä urologisten tapahtumien ehkäiseminen akuutin virtsaummen vaaran ja leikkaushoidon tarpeen vähentämiseksi.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Suosittelun annostus on yksi 5 mg:n tabletti vuorokaudessa joko ruokailun yhteydessä tai muuna ajankohtana.

*Munuaisten vajaatoiminta.* Eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (aina kreatiniinin poistumasta 9 ml/min alkaen) sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa, sillä farmakokineettisissä tutkimuksissa munuaisten vajaatoiminnan ei todettu vaikuttavan finasteridin eliminaatioon.

*Ikääntyneet potilaat.* Annostusta ei tarvitse muuttaa, vaikka farmakokineettisten tutkimusten mukaan finasteridin eliminaatio on jonkin verran hidastunut yli 70-vuotiailla potilailla.

### 4.3 Vasta-aiheet

Proscarin käyttö naisilla tai lapsilla ei ole sallittua.

Proscarin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on todettu:

- yliherkkyys valmisteeseen jollekin aineosalle.
- raskaus - käyttö naisilla, jotka ovat raskaana tai jotka voivat tulla raskaaksi (ks. kohta 4.6, *Altistuminen finasteridille - vaara miespuoliselle sikiölle*).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

*Yleistä*

Obstruktiivisten komplikaatioiden välttämiseksi potilaita, joilla on suuri jäännösvirtsamäärä ja/tai huomattavasti heikentynyt virtsan virtaama, on seurattava huolellisesti. Leikkaushoidon mahdollisuus tulee ottaa huomioon.

### *Vaikutukset prostaspesifiseen antigeeniin (PSA:han) ja eturauhassyövän havaitsemiseen*

Toistaiseksi ei ole näyttöä Proscar-hoidon hyödyllisyydestä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidossa. Hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua sairastavia potilaita, joilla oli kohonnut seerumin prostaspesifisen antigeenin (PSA:n) pitoisuus, seurattiin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa otettiin sarjana PSA-näytteitä ja eturauhaskoepaloja. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet Proscar-hoidolla olevan vaikutusta havaittujen eturauhassyöpätapausten määrään eikä eturauhassyöpätapausten kokonaismäärä poikennut merkitsevästi Proscaria ja plaseboa saaneilla potilailla.

Ennen Proscar-hoidon aloittamista ja määrääjain sen aikana on suositeltavaa suorittaa potilaille rektaalinen palpaatio sekä muita eturauhassyöpätutkimuksia. Myös seerumin prostaspesifisen antigeenin (PSA:n) määrittystä käytetään eturauhassyövän havaitsemiseen. Yleensä yli 10 ng/ml (Hybritech) lähtöarvo PSA-pitoisuudessa antaa aiheen jatkotutkimuksiin ja koepalan ottamista tulee harkita. Kun PSA-pitoisuus on 4-10 ng/ml, jatkotutkimuksia suositellaan. PSA-pitoisuudet voivat usein olla samoja miehillä, joilla on eturauhassyöpä, ja miehillä, joilla ei ole eturauhassyöpää. Tämän vuoksi hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua sairastavilla miehillä viitearvoalueella oleva seerumin PSA-pitoisuus ei poissulje eturauhassyövän mahdollisuutta, riippumatta siitä, saavatko he Proscar-hoitoa. Alle 4 ng/ml lähtöarvo PSA-pitoisuudessa ei poissulje eturauhassyövän mahdollisuutta.

Proscar vähentää seerumin PSA-pitoisuutta noin 50 % hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua sairastavilla potilailla sekä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla. Seerumin PSA-pitoisuuden vähentyminen Proscar-hoitoa saavilla potilailla, joilla on hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu, tulee ottaa huomioon arvioitaessa PSA-arvoja. PSA-pitoisuuden vähentyminen ei sulje pois samanaikaista eturauhassyövän mahdollisuutta. PSA-pitoisuuden vähentyminen on ennustettavissa koko PSA:n pitoisuusalueella, vaikka vähentyminen voi vaihdella potilaiden välillä. Neljä vuotta kestäneeseen plasebokontrolloituun, kaksoissokkoutettuun Proscarin teho- ja turvallisuustutkimukseen (PLESS) osallistuneiden yli 3000 potilaan PSA-arvoista tehdyn analyysin perusteella vähintään kuuden kuukauden Proscar-hoidon jälkeen PSA-arvo on yleensä kerrottava kahdella, jotta se olisi vertailukelpoinen hoitamattomien miesten PSA:n normaaliarvojen kanssa. Tämä korjaus ei vaikuta PSA-määrittelyn herkkyyteen eikä spesifisyyteen, ja sitä voidaan käyttää eturauhassyövän havaitsemiseen.

Jos potilaan PSA-pitoisuus on pitkään koholla finasteridi 5 mg -hoidosta huolimatta, syy tähän tulee huolellisesti selvittää. Tällöin tulee ottaa huomioon huonon hoitomyöntyvyyden mahdollisuus.

Proscar ei merkitsevästi vähennä vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta (vapaan ja kokonais-PSA:n suhde). Proscar-hoidon aikana vapaan PSA:n suhde kokonais-PSA:han pysyy muuttumattomana. Kun vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta käytetään eturauhassyövän toteamiseen, arvoa ei tarvitse korjata.

### *Lääkkeen vaikutus laboratoriotutkimustuloksiin*

#### *Vaikutus PSA-tasoon*

Seerumin PSA-pitoisuus on suhteessa potilaan ikään ja eturauhasen kokoon, ja eturauhasen koko on suhteessa potilaan ikään. Arvioitaessa PSA-laboratoriomäärityksiä tulee huomioida että PSA-tasot laskevat Proscar-hoitoa saaneilla potilailla. Useimpien potilaiden PSA-pitoisuus vähenee nopeasti ensimmäisten hoitokuukausien aikana, minkä jälkeen se vakiintuu uudelle tasolle. Uusi taso on noin puolet hoitoa edeltäneestä tasosta. Näin ollen vähintään kuuden kuukauden Proscar-hoidon jälkeen PSA-arvo on yleensä kerrottava kahdella, jotta se olisi vertailukelpoinen niiden miesten PSA:n normaaliarvojen kanssa, jotka eivät ole saaneet hoitoa (kliininen tulkinta, ks. kohta 4.4, *Vaikutukset PSA:han ja eturauhassyövän havaitsemiseen*).

Proscar-hoito ei huononna PSA:n käyttökelpoisuutta sinänsä syövän ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun erotusdiagnostiikassa. Mutta on otettava huomioon, että finasteridin 5 mg:n vahvuus vähentää myös eturauhassyöpää sairastavien potilaiden seerumin PSA-pitoisuutta.

### *Miesten rintasyöpä*

Rintasyöpää on raportoitu miehillä, jotka käyttivät finasteridia 5 mg kliinisten tutkimusten aikana ja valmisteen tultua kliiniseen käyttöön. Lääkäreiden tulee neuvoa potilaitaan kertomaan välittömästi mistä tahansa rintakudoksessaan toteamistiaan muutoksista, kuten kyhmyistä, kivusta, rintarauhasten liikakasvusta (gynekomastiasta) tai nännieritteestä.

### *Mielialan muutokset ja masennus*

Mielialan muutoksia, mukaan lukien masentunutta mielialaa, masennusta ja harvemmissä tapauksissa itsemurha-ajatuksia on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet finasteridi 5 mg -hoitoa. Potilaita on tarkkailtava psyykkisten oireiden varalta, ja jos näitä esiintyy, potilasta neuvotaan hakeutumaan lääkäriin ohjeiden saamiseksi.

### *Pediatriset potilaat*

Proscarin käyttö lapsilla ei ole sallittua.

Turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

### *Laktoosi-intoleranssi*

Tabletti sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta finasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Mitään kliinisesti merkitseviä lääkeaineinteraktioita ei ole havaittu. Finasteridi metaboloituu lähinnä sytokromi P450 3A4 järjestelmän kautta mutta ei ilmeisesti vaikuta siihen merkitsevästi. Vaikka riski siitä, että finasteridi vaikuttaisi muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan katsotaan pieneksi, sytokromi P450 3A4 -entsyymien estäjät ja induktorit todennäköisesti vaikuttavat finasteridin pitoisuuksiin plasmassa. Kuitenkin turvallisuusmarginaalit on todettu sellaisiksi, että näiden entsyymien estäjien samanaikaisen käytön mahdollisesti aiheuttamalla pitoisuuden nousulla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä. Propranololia, digoksiinia, glibenklamidia, varfariinia, teofylliiniä ja fenatonia on tutkimuksissa annettu ihmiselle, eikä kliinisesti merkittäviä interaktioita ole havaittu.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### **Raskaus**

Proscaria ei saa antaa naisille, jotka ovat raskaana tai jotka voivat tulla raskaaksi (ks. kohta 4.3).

Tyyppi II:n 5-alfa-reduktaasin estäjät, kuten finasteridi, estävät testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi. Kun Proscaria annetaan raskaana olevalle naiselle, se saattaa aiheuttaa miespuolisen sikiön ulkoisten sukuelinten kehityshäiriöitä.

### *Altistuminen finasteridille - vaara miespuoliselle sikiölle*

Naiset, jotka ovat raskaana tai jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa käsitellä murskattuja tai rikottuja Proscar-tabletteja, koska on mahdollista, että finasteridi imeytyy ja siitä voi aiheutua vaaraa miespuoliselle sikiölle (ks. kohta 4.6, *Raskaus*). Proscar-tableteissa on kalvopäällyste, joka estää kosketuksen vaikuttavan aineen kanssa edellyttäen, että tabletteja ei ole rikottu tai murskattu.

Finasteridia annoksina 5 mg/vrk saaneiden henkilöiden siemennesteessä on havaittu pieniä määriä finasteridia. Toistaiseksi ei tiedetä, aiheutuuko miespuoliselle sikiölle haittavaikutuksia, jos odottava

äiti altistuu finasteridihoitoa saavan potilaan siemennesteelle. Kun finasteridihoitoa saavan potilaan kumppani on tai hänen epäillään olevan raskaana, suositellaan potilasta rajoittamaan kumppaninsa altistus siemennesteelle mahdollisimman vähäiseksi.

Imetys

Proscarin käyttö naisilla ei ole sallittua.

Ei tiedetä, erittykö finasteridi ihmisen rintamaitoon.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Proscarin ei tiedetä vaikuttavan ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat impotenssi ja heikentynyt libido. Näitä haittavaikutuksia esiintyy hoidon alussa ja ne häviävät hoidon jatkuessa suurimmalla osalla potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa ja/tai lääkkeen markkinoille tulemisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa.

Haittavaikutusten esiintymistiheys:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ); Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ); Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Proscarin ja/tai matala-annoksen finasteridin markkinoille tulemisen jälkeen raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheyttä tai syy-yhteyttä lääkealtistukseen ei voida määrittellä, koska ne ovat peräisin spontaaniraporteista.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys: haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon</i> : yliherkkyysoireet, kuten kutina, nokkosihottuma ja angioedeema (mukaan lukien huulien, kielen, nielun ja kasvojen turpoaminen)
Psyykkiset häiriöt	<i>Yleinen</i> : heikentynyt libido <i>Tuntematon</i> : masennus; heikentynyt libido, joka jatkui hoidon lopettamisen jälkeen <i>Tuntematon</i> : Ahdistuneisuus
Sydän	<i>Tuntematon</i> : sydämentykytys
Maksa ja sappi	<i>Tuntematon</i> : maksaentsyymien kohoaminen
Iho ja ihonalainen kudus	<i>Melko harvinainen</i> : ihottuma
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Yleinen</i> : impotenssi <i>Melko harvinainen</i> : ejakulaatiohäiriöt, rintojen arkuus ja suureneminen <i>Tuntematon</i> : seksuaalisen toiminnan häiriöt (erektiohäiriöt ja ejakulaatiohäiriöt), jotka jatkuivat hoidon lopettamisen jälkeen; kiveskipu; hematospermia; miehen hedelmättömyys ja/tai heikko siemennesteen laatu. Siemennesteen laadun on raportoitu normalisoituneen tai parantuneen, kun finasteridin käyttö on lopetettu.

Tutkimukset	<i>Yleinen:</i> pienentynyt ejakulaatin määrä
-------------	---

Lisäksi miesten rintasyöpää on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen tultua kliniseen käyttöön (ks. kohta 4.4).

#### *Eturauhasoireiden läikehoitotutkimus (MTOPS)*

MTOPS-tutkimuksessa verrattiin finasteridia (5 mg/vrk; n=768), doksatsosiinia (4 tai 8 mg/vrk; n=756), finasteridin (5 mg/vrk) ja doksatsosiinin (4 tai 8 mg/vrk) yhdistelmähoitoa (n=786) ja plaseboa (n=737). Tässä tutkimuksessa yhdistelmähoidon turvallisuus- ja siedettävyysofiili vastasi yleisesti yksittäisten hoitojen profiileita. Ejakulaatiohäiriötapausten ilmenemistiheys yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla oli vastaava kuin monoterapiaa saaneilla potilailla yhteensä.

#### *Muut pitkäaikaistiedot*

Seitsemän vuotta kestäneessä 18 882 tervettä miestä käsittäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (miehistä 9060:lle oli tehty eturauhasen neulabiopsia) todettiin eturauhassyöpiä 803:lla (18,4 %) Proscaria saaneista ja 1147:llä (24,4 %) plaseboa saaneista miehistä. Neulabiopsialla vahvistettua 7-10 Gleason-pisteen eturauhassyöpää esiintyi 280:llä (6,4 %) Proscaria saaneista ja 237:llä (5,1 %) plaseboa saaneista miehistä. Lisäselvitykset antavat viitteitä siitä, että Proscar-ryhmässä havaittu korkean asteen eturauhassyövän vallitsevuuden lisääntyminen olisi selitettävissä Proscarin eturauhasen tilavuuteen kohdistuvan vaikutuksen aiheuttamalla tutkimushavaintojen vinoutumalla. Kaikista tässä tutkimuksessa todetuista eturauhassyöpätapauksista noin 98 % luokiteltiin kapselinsisäisiksi (kliininen vaihe T1 tai T2) diagnoosin hetkellä. Sitä, mikä kliininen merkitys tällä tiedolla on (kasvainet Gleasonin asteikolla 7-10), ei tunneta.

#### *Laboratoriokokeiden tulokset*

Arvioitaessa PSA:n laboratoriomääritysten tuloksia on otettava huomioon, että Proscarilla hoidettujen potilaiden PSA-pitoisuudet ovat alentuneet (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Potilaat ovat saaneet Proscaria jopa 400 mg:n kerta-annoksina ja 80 mg/vrk toistuvina annoksina, eikä haittavaikutuksia ole esiintynyt. Proscarin yliannostustapauksissa ei suositella mitään erityistä hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

*Farmakoterapeuttinen ryhmä:* Hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun lääkkeet, testosteroni-5-alfareduktaasin estäjät. ATC-koodi G04CB01.

Proscar (finasteridi) on synteettinen 4-atsasteroidi. Se estää spesifisesti tyyppi II 5-alfa-

reduktaasiensyymiä sekä maksassa että perifeerisissä kudoksissa. Tyyppi II 5-alfa-reduktaasi on solunsisäinen entsyymi, joka saa aikaan testosteronin metaboloitumisen tehokkaammaksi androgeeniksi, dihydrotestosteroniksi (DHT). Hyvänlaatuisessa eturauhasen liikakasvussa eturauhasen suureneminen on riippuvainen eturauhasessa tapahtuvasta testosteronin muuttumisesta DHT:ksi. Proscar vähentää tehokkaasti DHT-pitoisuutta veressä ja prostatakudoksessa. Finasteridillä ei ole androgeenireseptoriaffiniteettia.

Pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat 5 mg Proscaria vuorokaudessa, DHT:n muodostumisen estyminen sai aikaan eturauhasen koon pienenemisen, virtsan huippuvirtaaman lisääntymisen sekä kokonaisuireiden ja obstruktiivisten oireiden vähenemisen. Kiertävän testosteronin taso nousi noin 10–20 % pysyen fysiologisissa rajoissa. Lääkityksen loputtua DHT-pitoisuudet palautuvat vähitellen aikaisemmalle tasolle ja prostatan koko palautuu entiselleen.

Kahdessa vuoden kestäneessä, plasebokontrolloidussa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa III faasin tutkimuksessa ja niiden viisi vuotta kestäneissä avoimissa jatkotutkimuksissa annettiin Proscaria 5 mg:n vuorokausiannoksina potilaille, joilla oli eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireita ja rektaalisella palpaatiolla todettu suurentunut eturauhanen. Hoidon tehokkuutta mittaavia parametreja olivat oirepistemäärä, virtsan huippuvirtaama ja eturauhasen tilavuus.

Näissä tutkimuksissa potilailla todettiin paranemista lähtötasoon verrattuna kaikissa kolmessa parametrissa ensimmäisellä arviointikerralla, kolmen kuukauden kuluttua eturauhasen tilavuudessa ja kahden viikon kuluttua virtsan virtausnopeudessa ja oirepistemäärässä. Plasebohoitoon verrattuna eturauhasen tilavuus oli merkittävästi pienentynyt ensimmäisellä arviointikerralla (kolmen kuukauden kuluttua), ja virtsan huippuvirtauksessa todettiin huomattava paraneminen neljän ja seitsemän kuukauden kuluttua sekä oirepistemäärässä seitsemän ja kymmenen kuukauden kuluttua. Vaikka joidenkin potilaiden virtsaamisoireet lievenivät nopeasti, vähintään kuuden kuukauden hoitokoikeilu oli yleensä välttämätön hoidolla saavutetun oireita lieventävän myönteisen vaikutuksen arvioimiseksi. Parantuneet arvot kaikissa hoidon tehokkuutta mittaavissa parametreissa säilyivät viisi vuotta kestäneiden jatkotutkimusten ajan.

Proscaria on edelleen tutkittu kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa plasebokontrolloidussa neljä vuotta kestäneessä PLESS-monikeskustutkimuksessa (Proscar Long-term Efficacy and Safety Study). Tutkimuksessa arvioitiin Proscar-hoidon tehoa 5 mg:n vuorokausiannoksina eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireisiin ja hyvänlaatuiseen eturauhasen liikakasvuun liittyviin urologisiin tapahtumiin (leikkaushoito, kuten esim. eturauhasen transuretraalinen resektio ja prostatektomia tai katetrointia vaativa akuutti virtsaumpi). Tutkimukseen otettiin 3040 45–78-vuotiasta potilasta, joilla oli keskivaikeita tai vaikeita eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireita (keskiarvo noin 15 pistettä asteikolla 0-34) ja rektaalisella palpaatiolla todettu suurentunut eturauhanen. Tutkimuksessa arvioitiin myös virtsan huippuvirtaamaa ja eturauhasen tilavuutta.

Proscar vähensi leikkaushoidon tarvetta 55 % (10,1 % plaseboryhmässä ja 4,6 % Proscar-ryhmässä) ja akuutin virtsaummen ilmaantuvuuden vaaraa 57 % (6,6 % plaseboryhmässä ja 2,8 % Proscar-ryhmässä). Hoitoryhmien välillä todettu ero ilmaantumisvaaran vähenemisessä oli selvä ensimmäisellä arviointikerralla (neljän kuukauden kuluttua) ja säilyi koko neljä vuotta kestäneen tutkimuksen ajan.

Koko neljä vuotta kestäneen tutkimuksen ajan hoitoa saaneilla potilailla Proscar paransi oirepistemäärää 3,3 pisteellä verrattuna 1,3 pisteeseen plaseboryhmässä ja lisäsi virtsan huippuvirtaamaa 1,9 ml/s verrattuna 0,2 ml/s plaseboryhmässä. Oirepistemäärä parani yleensä eniten potilailla, joilla lähtötason oireet olivat olleet keskivaikeita tai vaikeita.

Osalla potilaista eturauhasen tilavuus arvioitiin vuosittain magneettikuvauksella (MRI). Proscar pienensi näiden potilaiden eturauhasen tilavuutta lähtötasosta 17,9 % neljän vuoden aikana, kun taas plaseboryhmässä eturauhanen suureni 14,1 % lähtötasosta.

Seitsemän asetelmaltaan samankaltaisen plasebokontrolloidun kaksoissokkoutetun tutkimuksen yhden

vuoden tulokset yhdistettiin ja tehtiin meta-analyysi, jossa oli mukana 4491 oireista hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua sairastavaa potilasta. Meta-analyysi osoitti, että tehokkaimmin Proscar-hoito lievitti oireita ja paransi virtsan virtaamaa potilailla, joiden eturauhanen oli tutkimuksen alkaessa suurentunut (noin 40 ml tai suurempi).

Finasteridin urodynaamisia vaikutuksia eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun aiheuttaman obstruktion hoitoon on arvioitu invasiivisilla tutkimusmenetelmillä plasebokontrolloidussa kuusi kuukautta kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 36 potilasta. Näiden virtsatieobstruktion oireet olivat keskivaikeat tai vaikeat ja virtsan huippuvirtaama alle 15 ml/s. Proscarilla hoidetuissa potilaissa obstruktio väheni verrattuna plaseboa saaneisiin potilaisiin. Obstruktion väheneminen ilmeni virtsarakon seinämälihaksen paineen vähenemisenä ja virtsan virtaaman paranemisena.

Finasteridin vaikutusta eturauhasen perifeerisen vyöhykkeen ja välivyöhykkeen tilavuuteen arvioitiin magneettikuvauksen avulla 20 hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua sairastavalla miehellä vuoden kestäneessä plasebokontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa. Rauhasen kokonaistilavuus pieneni huomattavasti ( $11,5 \pm 3,2$  ml [SE]) Proscar-ryhmässä, toisin kuin plaseboryhmässä. Suuri osa pienentymisestä oli seurausta välivyöhykkeen koon pienentymisestä ( $6,2 \pm 3$  ml). Koska eturauhasen välivyöhyke vaikuttaa virtsan ulosvirtauksen estymiseen, tilavuuden pienentyminen saattaa selittää näissä potilaissa havaitun myönteisen kliinisen vasteen.

Hoidettaessa miesten hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua Proscarilla on hyvä ottaa huomioon tiedot seitsemän vuotta kestäneestä plasebokontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta. Tähän tutkimukseen osallistui 18882 vähintään 55-vuotiasta miestä, joilla rektaalisen palpation tulos oli normaali ja PSA-arvo enintään 3,0 ng/ml. Tutkimuksen päätyttyä 9060 miehen eturauhasen neulabiopsianäytteet olivat saatavilla ja ne analysoitiin. Eturauhassyöpä todettiin Proscarilla saaneista miehistä 803:lla (18,4 %) ja plaseboa saaneista 1147:llä (24,4 %) (ks. myös kohta 4.8). Noin 98 % kaikista tässä tutkimuksessa diagnosoiduista eturauhassyöpätapauksista luokiteltiin kapselinsisäisiksi (kliininen vaihe T1 tai T2). Proscarilla ei ole tarkoitettu käytettäväksi vähentämään eturauhassyövän vaaraa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Finasteridin suhteellinen hyötyosuus on noin 80 %. Ruokailu ei vaikuta imeytymiseen. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin kahden tunnin kuluttua ja finasteridi imeytyy pääosin 6-8 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Finasteridi sitoutuu plasman proteiineihin noin 93 %:sti. Plasmapuhdistuma on 165 ml/min ja jakaantumistilavuus 76 litraa.

Suun kautta annetusta finasteridiannoksesta 39 % erittyi virtsaan pääosin metaboliitteina (muuttumaton finasteridi ei käytännössä erittynyt virtsaan). Ulosteisiin erittyi 57 % kokonaisannoksesta. Finasteridin kahdella metaboliitilla on vähäinen 5-alfa-reduktaasia estävä vaikutus.

Ikääntyneillä potilailla finasteridin eliminaationopeus vähenee jonkin verran ja puoliintumisaika pitenee yli 70-vuotiailla miehillä 8 tunniksi, kun se 18–60-vuotiailla miehillä on noin 6 tuntia. Muutos ei ole kliinisesti merkitsevä. Näin ollen annoksen pienentäminen ei ole tarpeen.

Potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja joilla kreatiniinin puhdistuma on 9-55 ml/min, finasteridin kerta-annoksen eliminoituminen ei eronnut eliminoitumisesta terveillä vapaaehtoisilla. Sitoutumisessa proteiineihin ei myöskään todettu eroa. Osa metaboliiteista, jotka normaalisti erittyvät munuaisten kautta, erittyi ulosteisiin. Näin ollen erittyminen ulosteisiin ilmeisesti lisääntyy kompensatorisesti. Annostusta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, jotka eivät ole dialyysihoidossa.

Finasteridin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Finasteridi läpäisee veri-aivoesteeseen. Pieniä finasteridimääriä on todettu hoitoa saaneiden potilaiden

siemennesteessä.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Finasterideridin toksisuus on alhainen. Hiirillä suun kautta annettu akuutti finasterideridin LD<sub>50</sub> -arvo on 500 mg/kg (5000-kertainen annos verrattuna ihmiselle suositeltuun annokseen). Uros- ja naarasrotilla suun kautta annetut akuutit finasterideridin LD<sub>50</sub> -arvot ovat vastaavasti 400 mg/kg ja 1000 mg/kg (4000- ja 10000-kertaiset annokset verrattuna ihmiselle suositeltuun annokseen).

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuutta urosrotilla selvittäneet tutkimukset osoittivat eturauhasen ja siemenrakkuloiden painon pienentyneen, sukuelinten lisärauhasten erityksen vähentyneen sekä hedelmällisyysindeksin pienentyneen (finasterideridin ensisijaisten farmakologisten vaikutusten vuoksi). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Kuten muidenkin 5-alfareduktaasin estäjien yhteydessä, rotan urossikiöiden feminisaatiota on havaittu, kun finasterideridia on annettu tiineyden aikana. Kun finasterideridia on annettu laskimoon tiineille reesusapinoille jopa 800 ng/vrk -annoksina koko alkio- ja sikiökehityskauden ajan, urossikiöille ei aiheutunut poikkeavuuksia. Tämä annos on noin 60–120 kertaa suurempi kuin siemennesteen arvioitu pitoisuus potilaalla, joka on saanut 5 mg finasterideridia ja jolle määrälle nainen voi altistua siemennesteen välityksellä. Jotta reesusapinamallin soveltuvuus ihmiskiön kehitykseen voitaisiin vahvistaa, finasterideridia annettiin annoksina 2 mg/kg/vrk suun kautta (apinan systeeminen altistus (AUC) oli hieman suurempi (3x) verrattuna 5 mg finasterideridia saaneiden miesten altistukseen, tai noin 1-2 miljoonaa kertaa suurempi kuin finasterideridin pitoisuus siemennesteessä) tiineille apinoille, mikä johti urossikiöiden ulkoisten sukuelinten poikkeavuuksiin. Urossikiöillä ei havaittu muita poikkeavuuksia eikä naarassikiöillä havaittu millään annoksella finasterideridiin liittyviä poikkeavuuksia.

Hiirillä on havaittu Leydig-solujen hyperplasian ilmaantuvuuden lisääntymistä 25 mg/kg:n vuorokausiannoksella (250-kertainen annos verrattuna ihmiselle suositeltuun annokseen 5 mg/vrk). Kymmenen kertaa suuremmalla vuorokausiannoksella, 250 mg/kg (2500-kertainen annos verrattuna ihmiselle suositeltuun annokseen 5 mg/vrk), lisääntyi kivesten Leydig-solujen adenooman ilmaantuvuus (p<0,05).

Finasterideridillä ei ole todettu mutageenista vaikutusta *in vitro* bakteerimutageenisuustestissä, nisäkässolujen mutageenisuustestissä eikä *in vitro* alkalieluutiotestissä. Käänähamsterin ovariosoluilla *in vitro* tehdyssä kromosomitutkimuksessa havaittiin suurilla finasterideridipitoisuuksilla (450–500 mikromol) vähäistä kromosomipoikkeamien lisääntymistä. Hiirillä *in vivo* tehdyssä kromosomitutkimuksessa ei havaittu hoidon lisäävän kromosomipoikkeamia suurimmalla siedetyllä annoksella (250 mg/kg/vrk; 2500-kertainen annos verrattuna ihmiselle suositeltuun annokseen 5 mg/vrk).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti 106,4 mg, esigelatinoitu tärkkelys, natriumtärkkelysglykolaatti, mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi, hydroksipropyyliselluloosa, natriumdokusaatti, talkki, magnesiumstearaatti sekä väriaineet keltainen rautaoksidi (E172), titaanioksidi (E171) ja indigokarmiini (E132) alumiinilakka.



## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

28, 98 (PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus).

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Naiset, jotka ovat raskaana tai jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa käsitellä murskattuja tai rikottuja Proscar-tabletteja (ks. kohta 4.6, *Altistuminen finasteridille - vaara miespuoliselle sikiölle*).

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

10751

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.6.1992/4.6.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.5.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Proscar 5 mg filmdragerad tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg finasterid.

Hjälpämnen med känd effekt

106,4 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter

Blå, äppelformade tabletter märkta med 'MSD 72' på ena sidan och 'PROSCAR' på den andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av benign prostatahyperplasi (BPH) och hämning av sjukdomens progression samt förebyggande av urologiska händelser för att minska risken för akut urinretention och behov av kirurgiska ingrepp.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Rekommenderad dos är en 5 mg tablett dagligen tillsammans med föda eller mellan måltider.

*Nedsatt njurfunktion.* Hos patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ned till 9 ml/min) behöver dosen inte ändras, eftersom farmakokinetiska studier har visat att nedsatt njurfunktion inte påverkar elimineringen av finasterid.

*Äldre patienter.* Dosen behöver inte ändras, även om farmakokinetiska studier har visat att elimineringen av finasterid är något långsammare hos äldre personer över 70 år.

#### 4.3 Kontraindikationer

Kontraindicerat för kvinnor och barn.

Proscar är kontraindicerat:

- vid överkänslighet mot något av innehållsämnen
- under graviditet – användning för kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.6 *Exponering för finasterid – risk för ett foster av manligt kön*).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

*Allmänt*

Det är viktigt att patienter med stor mängd resturin och/eller kraftigt nedsatt urinflöde kontrolleras noggrant för att undvika obstruktiva komplikationer. Kirurgisk åtgärd bör övervägas för dessa

patienter.

#### *Effekter på prostataspecifikt antigen (PSA) och detektion av prostatacancer*

Någon klinisk fördel har ännu inte visats vad gäller behandling med Proscar hos patienter med prostatacancer. Patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) och förhöjda nivåer av prostataspecifikt antigen i serum (PSA) följdes i kontrollerade kliniska prövningar med upprepade PSA-prover och biopsier från prostata. I dessa BPH-studier föreföll inte Proscar ändra andelen upptäckta fall av prostatacancer och den totala incidensen av prostatacancer skiljde sig inte väsentligt mellan patienter som behandlats med Proscar eller placebo.

Rektalpalpation såväl som andra undersökningar när det gäller prostatacancer rekommenderas innan påbörjande av samt periodvis under behandling med Proscar. PSA i serum används också för att upptäcka prostatacancer. I allmänhet leder ett utgångsvärde på PSA >10 ng/ml (Hybritech) till fortsatt utredning och övervägande av biopsi; vid PSA-värden mellan 4 och 10 ng/ml rekommenderas ytterligare utredning. Det finns en betydande överlappning i PSA-nivåer mellan män med och utan prostatacancer. Normala PSA-nivåer i serum hos patienter med BPH utesluter därför inte samtidig prostatacancer oavsett behandling med Proscar. Ett utgångsvärde för PSA <4 ng/ml utesluter inte prostatacancer.

Proscar orsakar en reduktion av PSA i serum med ungefär 50 % hos patienter med BPH även vid närvaro av prostatacancer. Denna minskning av PSA i serum hos patienter med BPH som behandlas med Proscar bör beaktas vid utvärdering av PSA-värden och utesluter inte samtidig prostatacancer. Minskningen är förutsägbar inom hela PSA-intervallet, även om den kan variera mellan enskilda patienter. Analys av PSA-värden från fler än 3 000 patienter i den 4 år långa dubbelblinda, placebo-kontrollerade "Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study" (PLESS) bekräftade att hos patienter som behandlas med Proscar i sex månader eller längre bör PSA-värden fördubblas för att jämföras med normalvärden hos obehandlade män. Denna anpassning bevarar sensitivitet och specificitet hos PSA-metoden, samt bevarar möjligheten att detektera prostatacancer med denna metod.

Varje varaktig stegring i PSA under behandling med finasterid 5 mg bör utvärderas noggrant. Även eventuellt dålig följsamhet ska beaktas.

Procentandelen fritt PSA (förhållandet mellan fritt och totalt PSA) minskar inte signifikant vid behandling med Proscar utan förblir konstant. När procentandelen fritt PSA används som en indikator för att detektera prostatacancer är det inte nödvändigt att justera värdet.

#### *Läkemedel och påverkan på laboratorieprov*

##### *Effekter på PSA-nivåer*

Koncentrationen av PSA i serum korrelerar till patientens ålder och prostatavolym. Prostatavolymen är korrelerad till patientens ålder. När PSA-värden bedöms bör hänsyn tas till att PSA-nivåerna är reducerade hos patienter som behandlas med Proscar. Hos flertalet patienter ses en snabb minskning av PSA inom de första behandlingsmånaderna, varefter PSA-nivåerna stabiliseras till ett nytt basvärde. Basvärdet efter behandling är i det närmaste hälften av värdet före behandlingen. Efter minst 6 månaders behandling bör därför PSA-värden fördubblas för jämförelse med normalvärden hos obehandlade män (för klinisk tolkning se avsnitt 4.4, *Effekter på prostataspecifikt antigen (PSA) och detektion av prostatacancer*).

Behandlingen med Proscar försämrar inte i sig användbarheten av PSA i differentialdiagnos av prostatacancer och benign prostatahyperplasi, men man måste beakta att finasterid med styrkan 5 mg minskar PSA-nivån i serum också hos patienter med prostatacancer.

##### *Manlig bröstcancer*

Bröstcancer har rapporterats i kliniska prövningar samt efter godkännandet hos män som behandlats med finasterid 5 mg. Förskrivande läkare ska upplysa patienten att snarast kontakta sjukvården om

förändringar i bröstvävnaden, såsom knutor, smärta, förstorade bröst (gynekomasti) eller utsöndring från bröstvårtan uppkommer.

#### *Humörsvängningar och depression*

Humörsvängningar, inklusive nedstämdhet, depression och, mindre vanligt, självmordstankar har rapporterats hos patienter behandlade med finasterid 5 mg. Patienter ska övervakas medavseende på psykiska symtom och om dessa inträffar ska patienten uppmanas att ta kontakt med läkare.

#### *Pediatrika patienter*

Proscar är kontraindicerat för barn.  
Säkerhet och effekt för barn har inte fastställts.

#### *Laktosintolerans*

Tabletten innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Effekten av nedsatt leverfunktion på finasterids farmakokinetik har inte studerats.

#### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktioner med andra läkemedel av klinisk betydelse har inte setts. Finasterid metaboliseras huvudsakligen av, men påverkar inte signifikant, cytokrom P450 3A4. Även om risken för att finasterid ska påverka andra läkemedels kinetik bedöms som liten, är det troligt att inhiberare och inducerare av cytokrom P450 3A4 kan påverka plasmakoncentrationen av finasterid. Baserat på etablerade säkerhetsmarginaler är emellertid en ökning av plasmakoncentrationen beroende på samtidig användning av sådana inhibitorer troligen inte av klinisk betydelse.

Läkemedel som har studerats hos människa har inkluderat propranolol, digoxin, glibenklamid, warfarin, teofyllin samt fenazon. Ingen kliniskt betydelsefull interaktion kunde påvisas.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### *Graviditet*

Proscar är kontraindicerat för kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.3).

Typ II 5- $\alpha$ -reduktashämmare, som finasterid, hämmar omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron (DHT). Om Proscar ges till en kvinna som bär på ett foster av manligt kön, kan det hämma utvecklingen av fostrets yttre genitalia.

#### *Exponering för finasterid – risk för ett foster av manligt kön*

Kvinnor som är eller kan bli gravida ska inte hantera krossade eller delade Proscar tabletter på grund av möjlig absorption av finasterid med åtföljande eventuell risk för ett manligt foster (se avsnitt 4.6 *Graviditet*). Proscar tabletter är filmöverdragna för att förhindra kontakt med det aktiva innehållsämnet, under förutsättning att de inte delas eller krossas.

Små mängder av finasterid har återfunnits i sädesvätskan hos försökspersoner som har behandlats med finasterid 5 mg dagligen. Det är okänt om foster av manligt kön kan påverkas ogynnsamt om modern har exponerats för sädesvätska från en patient som behandlas med finasterid. När sexualpartnern till patienten som behandlas med finasterid är eller misstänks vara gravid, rekommenderas patienten att minimera partners exponering för sädesvätska.

#### *Amning*

Proscar är kontraindicerat för kvinnor.

Det är okänt om finasterid utsöndras i bröstmjölk.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är okänt om Proscar påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

De vanligast förekommande biverkningarna är impotens och minskad libido. Dessa biverkningar uppträder tidigt under behandlingen men upphör hos majoriteten av patienterna vid fortsatt behandling.

Biverkningarna rapporterade i kliniska studier och/eller efter godkännandet finns listade i nedanstående tabell.

Frekvens anges enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningsfrekvensen kan inte bedömas för rapporter som inkommit vid användning efter godkännandet då de härrör från spontanrapportering.

Organklass	Frekvens: biverkning
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens</i> : överkänslighetsreaktioner såsom klåda, urtikaria samt angioödem (inkluderande svullnad av läppar, tunga, svalg och ansikte)
Psykiska störningar	<i>Vanliga</i> : minskad libido <i>Ingen känd frekvens</i> : depression; minskad libido som kvarstod efter avslutad behandling <i>Ingen känd frekvens</i> : ångest
Hjärtat	<i>Ingen känd frekvens</i> : palpitationer
Lever och gallvägar	<i>Ingen känd frekvens</i> : förhöjda levervärden
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanliga</i> : hudutslag
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Vanliga</i> : impotens <i>Mindre vanliga</i> : ejakulationsstörningar, bröstömhet/bröstförstoring <i>Ingen känd frekvens</i> : sexuell dysfunktion (erektilsstörningar och ejakulationsstörningar) som kvarstod efter avbruten behandling, testikelsmärta, hematospermi; manlig infertilitet och/eller dålig spermie kvalitet. Normalisering eller förbättring av spermiekvaliteten har rapporterats efter avbruten behandling.
Undersökningar	<i>Vanliga</i> : minskad mängd ejakulat

Även manlig bröstcancer har rapporterats i kliniska prövningar samt efter godkännandet (se avsnitt 4.4).

#### *Medical Therapy of Prostate Symptoms (MTOPS)*

I MTOPS-studien jämfördes finasterid 5 mg/dag (n=768), doxazosin 4 eller 8 mg/dag (n=756), kombinationsbehandling med finasterid 5 mg/dag och doxazosin 4 eller 8 mg/dag (n=786) samt placebo (n=737). Säkerhets- och toleransprofilen för kombinationsbehandlingen överensstämde i

denna studie i allmänhet med profilerna för de enskilda läkemedlen. Förekomsten av ejakulationsstörningar hos patienter som fick kombinationsbehandling var jämförbar med summan av incidenserna av denna biverkning för de två monoterapierna.

#### *Andra långtidsdata*

I en placebokontrollerad 7-års studie, som omfattade 18 882 friska män och där prostatabiopsier från 9 060 män fanns tillgängliga för bedömning, konstaterades prostatacancer hos 803 (18,4 %) av männen som fick Proscar och hos 1 147 (24,4 %) av männen som fick placebo. I gruppen som fick Proscar upptäcktes prostatacancer med Gleason värde 7-10 vid nålbiopsi hos 280 (6,4 %) män jämfört med 237 (5,1 %) män i placebogruppen. Ytterligare analyser tyder på att ökningen i prevalens för högggradiga prostatatumörer som sågs i Proscar-gruppen till en del möjligen kan förklaras av en förhöjd detektion på grund av Proscars effekt på prostatavolymen. Av det totala antalet fall av prostatacancer som detekterades i denna studie klassificerades ca 98% som intrakapsulära (kliniskt stadium T1 eller T2) vid diagnostillfället. Den kliniska betydelsen av detta fynd (tumörer med Gleason värde 7-10) är inte känd.

#### *Laboratoriefynd*

Vid bedömning av PSA-värden bör hänsyn tas till att PSA-nivåer är reducerade hos patienter som behandlas med Proscar (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Patienter har fått engångsdoser av Proscar upp till 400 mg och upprepade doser upp till 80 mg/dag, och inga biverkningar har förekommit. Ingen särskild behandling rekommenderas vid överdosering med Proscar.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

*Farmakoterapeutisk grupp:* Medel vid benign prostatahyperplasi, testosteron-5-alfa-reduktashämmare.  
ATC kod: G04CB01

Proscar (finasterid) är en syntetisk 4-azasteroid, en specifik hämmare av enzymet typ II 5  $\alpha$ -reduktas i levern och i de perifera vävnaderna. Typ II 5  $\alpha$ -reduktas är ett intracellulärt enzym, som omvandlar testosteron till det mer potenta androgenet dihydrotestosteron (DHT). Vid benign prostatahyperplasi är prostataförstoringen beroende av omvandlingen av testosteron till DHT. Proscar minskar effektivt DHT-nivåerna i blod och i prostatavävnaden. Finasterid har ingen affinitet till androgenreceptorn.

I kliniska långtidsstudier där patienterna fick 5 mg Proscar dagligen orsakade hämning av bildning av DHT en minskning av prostatans storlek, ökning av maxflöde av urin samt minskning av övergripande symptom och obstruktiva symptom. Nivån av cirkulerande testosteron ökade med cirka 10–20 % och

höll sig inom de fysiologiska gränserna. Efter avslutad läkemedelsbehandling återgick DHT-koncentrationen till sin tidigare nivå och prostatans storlek återgick till sin tidigare storlek.

I två ett år långa placebokontrollerade, randomiserade, dubbelblinda fas III studier och i öppna fem år långa fortsatta studier gavs 5 mg Proscar dagligen till patienter som hade symtom på benign prostatahyperplasi och förstörd prostata konstaterad genom rektalpalpation. Parametrar som mäter effektiviteten av behandlingen var symtompöäng, maxflöde av urin och prostataavolym.

I dessa studier konstaterades en förbättring hos patienterna jämfört med utgångsläget i alla tre parametrar under den första utvärderingen, i prostataavolym efter tre månader och i urinens flödes hastighet och symtompöäng efter två veckor. Jämfört med placebo hade prostataavolymen signifikant minskat under den första utvärderingen (efter tre månader) och i maxflödet av urin konstaterades en betydande förbättring efter fyra och sju månader och i symtompöäng efter sju och tio månader. Även om urinerings-symtomen lindrades snabbt hos vissa patienter, var en behandlingsprövning i minst sex månader ofta nödvändig för att utvärdera den positiva symtomlindrande effekten av behandlingen. Förbättrade värden i alla parametrar som mäter effektiviteten av behandlingen bibehölls under de fortsatta studierna som varade i fem år.

Proscar har studerats ytterligare i en fyra år lång dubbelblind randomiserad placebokontrollerad PLESS-multicenterstudie (Proscar Long-term Efficacy and Safety Study). I studien utvärderades effekten av Proscar vid dagliga doser om 5 mg på symtom på benign prostatahyperplasi och på urologiska händelser (kirurgisk behandling, t.ex. transuretral resektion av prostata och prostatektomi eller akut urinretention som kräver kateterisering) förknippade med benign prostatahyperplasi. I studien inkluderades 3 040 patienter i åldern 45–78 år med medelsvåra eller svåra symtom på benign prostatahyperplasi (genomsnitt cirka 15 poäng på en skala på 0–34) och förstörd prostata konstaterad genom rektalpalpation. I studien utvärderades också maxflödet av urin och prostataavolymen.

Proscar minskade behovet av kirurgisk behandling med 55 % (10,1 % i placebogrupperna och 4,6 % i Proscar-gruppen) och risken för incidens av akut urinretention med 57 % (6,6 % i placebogrupperna och 2,8 % i Proscar-gruppen). Skillnaden i risken för incidens mellan behandlingsgrupperna var klar under den första utvärderingen (efter fyra månader) och bibehölls under hela den fyra år långa studien.

Hos patienter som fick behandling under hela den fyra år långa studien förbättrade Proscar symtompöängen med 3,3 poäng jämfört med 1,3 poäng i placebogrupperna och ökade maxflödet av urin med 1,9 ml/s jämfört med 0,2 ml/s i placebogrupperna. Symtompöängen förbättrades vanligen mest hos patienter vars symtom var medelsvåra eller svåra i utgångsläget.

Hos en del patienter utvärderades prostataavolymen årligen med en magnetundersökning (MRI). Proscar minskade prostataavolymen hos dessa patienter med 17,9 % jämfört med utgångsläget under fyra år, medan prostatan i placebogrupperna förstördes med 14,1 % jämfört med utgångsläget.

Resultaten av sju placebokontrollerade dubbelblinda studier med liknande studiedesign under ett år kombinerades och en metaanalys som inkluderade 4 491 patienter med symtom på benign prostatahyperplasi gjordes. Metaanalysen visade att Proscar-behandlingen lindrade symtomen och förbättrade urinflödet effektivast hos patienter vars prostata var förstörd (cirka 40 ml eller större) i början av studien.

De urodynamiska effekterna av finasterid vid behandling av obstruktion orsakad av benign prostatahyperplasi har utvärderats med invasiva forskningsmetoder i en placebokontrollerad dubbelblind studie som varade i sex månader och inkluderade 36 patienter. Symtomen på dessa urinvägsobstruktioner var medelsvåra eller svåra och maxflödet av urin under 15 ml/s. Hos patienter som behandlats med Proscar minskade obstruktionen jämfört med patienter som fått placebo. Minskad obstruktion visade sig som minskat tryck i musklerna i urinblåsans vägg och som förbättrat urinflöde.

Finasterids effekt på volymen av prostatans perifera zon och transitionszon utvärderades med

magnetundersökning hos 20 män med benign prostatahyperplasi i en ett år lång placebokontrollerad dubbelblind studie. Prostatans totalvolym minskade betydligt ( $11,5 \pm 3,2$  ml [SE]) i Proscar-gruppen, till skillnad från placebogruppen. En stor del av minskningen var ett resultat av minskning av transitionszonen ( $6,2 \pm 3$  ml). Eftersom prostatans transitionszon påverkar hämningen av urinens utflöde, kan den minskade volymen förklara det positiva kliniska svaret hos dessa patienter.

Vid behandling av benign prostatahyperplasi hos män med Proscar bör data från en sju år lång placebokontrollerad klinisk studie beaktas. I denna studie deltog 18 882 minst 55-åriga män med normalt resultat av rektalpalpation och med ett PSA-värde på högst 3,0 ng/ml. Efter att studien avslutades var nålbiosproven från 9 060 mäns prostata tillgängliga och dessa analyserades. Prostatacancer konstaterades hos 803 (18,4 %) av de män som fick Proscar och hos 1 147 (24,4 %) av de män som fick placebo (se även avsnitt 4.8). Cirka 98 % av alla prostatacancerfall som diagnostiserades under denna studie klassificerades som intrakapsulära (kliniskt stadium T1 eller T2). Proscar är inte avsett att användas för minskning av risken för prostatacancer.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Finasterids relativa biotillgänglighet är cirka 80 %. Föda påverkar inte absorptionen. Maximal plasmakoncentration uppnås efter cirka två timmar och finasterid absorberas huvudsakligen inom 6–8 timmar efter läkemedelsintaget. Finasterid binds till plasmaproteiner till cirka 93 %. Plasmaclearance är 165 ml/min och distributionsvolym 76 liter.

Av en oral finasteriddos utsöndrades 39 % i urinen huvudsakligen som metaboliter (i praktiken utsöndrades inte oförändrat finasterid i urinen). I avföringen utsöndrades 57 % av den totala dosen. Två metaboliter av finasterid har en svag 5-alfa-reduktashämmande effekt.

Hos äldre patienter minskar finasterids elimineringshastighet i någon mån och halveringstiden förlängs till 8 timmar hos män över 70 år, medan den hos 18–60-åriga män är cirka 6 timmar. Förändringen är inte kliniskt signifikant. Således behöver dosen inte minskas.

Hos patienter med kronisk njursvikt och med en kreatininclearance på 9–55 ml/min skilde sig inte elimineringen av en engångsdos finasterid från elimineringen hos friska frivilliga. Det konstaterades inte heller någon skillnad i proteinbindningen. En del av metaboliterna som normalt utsöndras via njurarna, utsöndrades i avföringen. Således ökar utsöndringen i avföringen tydligen kompensatoriskt. Doseringen behöver inte ändras vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion som inte får dialysbehandling.

Finasterids farmakokinetik har inte studerats vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion.

Finasterid passerar över blod-hjärnbarriären. Små mängder finasterid har konstaterats i sädesvätskan hos patienter som behandlats med finasterid.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Finasterid har låg toxicitet. Hos möss är det akuta LD<sub>50</sub>-värdet av oralt finasterid 500 mg/kg (5 000 gånger större dos jämfört med den rekommenderade dosen för människa). Hos hon- och hanråttor är de akuta LD<sub>50</sub>-värdena för oralt finasterid 400 mg/kg respektive 1 000 mg/kg (4 000 och 10 000 gånger större doser jämfört med den rekommenderade dosen för människa).

Prekliniska data från studier beträffande toxicitet vid upprepad tillförsel, genotoxicitet och möjlig karcinogenicitet visade inga särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier på hanråttor har visat att finasterid kan orsaka en viktreduktion av prostata och sädesblåsa, minskad sekretion från accessoriska könskörtlar och reducerat fertilitetsindex (orsakade av finasterids primära farmakologiska effekt). Den kliniska betydelsen av dessa fynd är



oklar.

Som för andra  $5\alpha$ -reduktashämmare, har man sett en feminisering av foster av manligt kön om finasterid har tillförts i gestationsperioden. Intravenös administrering av finasterid till gravida rhesusapor i doser upp till 800 ng dagligen under hela embryo- och fosterutvecklingen, resulterade inte i någon påverkan på foster av manligt kön. Denna dos är 60-120 gånger högre än den beräknade mängden som återfinns i sädesvätska hos en man som har intagit 5 mg finasterid, och som en kvinna kan exponeras för via sädesvätska. För att fastställa relevansen av försöksmodellen på rhesusapa beträffande den mänskliga fosterutvecklingen, resulterade oral tillförsel av finasterid 2 mg/kg/dag till gravida apor i förändringar av yttre genitala hos det manliga fostret. Inga andra förändringar observerades hos foster av manligt kön och ingen finasterid-relaterad påverkan sågs hos foster av kvinnligt kön i någon dos. Systemexponering (AUC) hos apor var i detta fall något högre (3 ggr) än den hos män som har tagit 5 mg finasterid, eller ungefär 1-2 miljon gånger den beräknade mängden finasterid i sädesvätska.

Hos möss har en ökad incidens av hyperplasi av Leydig-celler observerats vid dagliga doser om 25 mg/kg (250 gånger större dos jämfört med den rekommenderade dosen om 5 mg/dagligen för människa). Med en tio gånger större daglig dos, 250 mg/kg (2 500 gånger större dos jämfört med den rekommenderade dosen om 5 mg/dagligen för människa) ökade incidensen av adenom av Leydig-celler i testiklarna ( $p < 0,05$ ).

Finasterid har inte konstaterats ha en mutagen effekt i *in vitro*-bakteriemutagentest, mutagentest av däggdjursceller eller i *in vitro*-alkalilueringstest. I en *in vitro*-kromosomstudie med ovarieceller från kinesisk hamster observerades en liten ökning av kromosomavvikelser vid stora finasteridkoncentrationer (450–500 mikromol). I en *in vivo*-kromosomstudie på möss observerades inte att behandlingen skulle öka kromosomavvikelser med den högsta tolererade dosen (250 mg/kg/dagligen; 2 500 gånger större dos jämfört med den rekommenderade dosen om 5 mg/dagligen för människa).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat 106,4 mg, pregelatiniserad stärkelse, natriumstärkelseglykolat, mikrokristallin cellulosa, hypromellos, hydroxipropylcellulosa, natriumdokusat, talk, magnesiumstearat samt färgämnen gul järnoxid (E172), titandioxid (E171) och indigokarmin (E132) aluminiumlack.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Inga särskildatemperaturanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blistarförpackning av PVC/PE/PVDC/aluminium innehållande 28, 98 tabletter.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Kvinnor som är eller kan bli gravida får inte hantera krossade eller delade Proscar tabletter (se avsnitt 4.6 *Exponering för finasterid – risk för ett foster av manligt kön*).

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10751

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

24.6.1992/4.6.2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.5.2021