

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Proscar 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

PROSCAR inneholder den aktive substansen finasterid. Finasterid er N-(1,1-dimetyletyl)-3-oxo-4-aza-5alfa-androst-1-en-17beta-carboxamid. Den empiriske formelen er C₂₃H₃₆N₂O₂.

Hver tablett inneholder 5 mg finasterid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte.

Filmdrasjerte tabletter, blå farge, merket MSD 72 på den ene siden og PROSCAR på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av benign prostatahyperplasi for å redusere kjertelstørrelse, øke urinflow og lindre symptomer samt for å redusere risikoen for akutt urinretensjon og kirurgiske inngrep, inkludert transuretral reseksjon av prostata (TURP) og prostatektomi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

5 mg daglig som engangsdose. Tablettene skal svelges hele og kan tas til måltid. Selv om en forbedring kan ses tidlig, er behandling i minst 6 måneder ofte nødvendig før man kan vurdere effekten av Proscar. *Eldre*: Ingen dosejustering nødvendig selv om eliminasjonen av finasterid kan være noe langsommere hos menn over 70 år.

4.3 Kontraindikasjoner

- Finasterid er ikke indisert hos kvinner eller barn.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.
- Graviditet – Bruk hos kvinner når de er eller kan være gravide (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling med finasterid bør institueres i samarbeid med spesialist i urologi.

Generelt

Det er viktig at pasienter med store mengder rest-urin og/eller kraftig nedsatt urinflow blir nøye kontrollert for å unngå obstruktive komplikasjoner. Kirurgisk behandling bør være et mulig alternativ.

Effekt på PSA og påvisning av prostatacancer

Ingen kliniske fordeler har blitt vist hos pasienter med prostatacancer behandlet med Proscar. Pasienter med benign prostatahyperplasi (BPH) og forhøyede verdier av serum prostataspesifikt antigen (PSA) ble monitorert i kontrollerte kliniske studier med seksvensielle PSA og prostata-biopsier. I disse BPH-studiene endret ikke Proscar hyppigheten av påvist prostatacancer, og samlet incidens av prostatacancer var ikke signifikant forskjellig hos pasienter behandlet med Proscar eller placebo.

Digitale rektale undersøkelser og andre undersøkelser for prostatacancer er anbefalt før behandling med Proscar starter og regelmessig under behandlingen. Serum PSA er også brukt for å påvise prostatacancer. Generelt vil et grunnivå (baseline) på PSA > 10 ng/ml (Hybritech) føre til øyeblikkelig vurdering og overveielse av biopsi. Ved PSA- nivåer mellom 4 og 10 ng/ml er videre utredning anbefalt. Det er betydelig overlapp i PSA- nivåene blant menn med og uten prostatacancer. PSA-verdier innenfor det normale referanseområdet utelukker derfor ikke prostatacancer hos menn med BPH, uavhengig av behandling med Proscar. Et grunnivå på PSA < 4 ng/ml utelukker ikke prostatacancer.

Proscar medfører en reduksjon i konsentrasjonen av serum PSA på ca. 50 % hos pasienter med BPH, selv ved tilstedeværelse av prostatacancer. Denne reduksjonen av serum PSA- nivåer hos pasienter behandlet med Proscar for BPH må det tas hensyn til ved evaluering av PSA-data, og reduksjonen utelukker ikke samtidig prostatacancer. Denne reduksjonen er forutsigbar over hele spekteret av PSA-verdier, selv om det kan være individuelle variasjoner. I den dobbelblinde og placebokontrollert Proscar langtids effekt- og sikkerhetsstudie (PLESS) som gikk over 4 år, bekreftet analysen av PSA-data fra over 3000 pasienter at PSA-verdier bør dobles hos typiske pasienter behandlet med Proscar i seks måneder eller mer for sammenligning med normalområdet hos ubehandlede menn. Denne justeringen opprettholder sensitiviteten og spesifiteten av PSA-analysen, og muligheten til å oppdage prostatacancer opprettholdes.

Enhver vedvarende økning av PSA-nivået hos pasienter som blir behandlet med finasterid må vurderes nøye, inkludert vurdering av non-compliance ovenfor Proscar-behandlingen.

Prosent fritt PSA (forholdet mellom fritt og total PSA) reduseres ikke signifikant av Proscar. Forholdet mellom fritt og totalt PSA forblir konstant selv under påvirkning av Proscar. Når prosent fritt PSA brukes som hjelpemiddel for å oppdage prostatacancer, er det ikke nødvendig å justere verdien.

Interaksjoner legemiddel/laboratorietester

Effekt på nivåene av PSA

Serum PSA-konsentrasjon er korrelert med pasientens alder og prostatavolum, og prostatavolum er korrelert med pasientens alder. Ved vurdering av PSA-funn i laboratoriet, må det tas hensyn til at PSA-nivåene er redusert hos pasienter behandlet med Proscar. Hos de fleste pasientene ses en hurtig reduksjon av PSA i løpet av de første månedene av behandlingen. Deretter stabiliseres PSA-nivåene til et nytt grunnivå (baseline). Grunnivået etter behandling er ca. halvparten av verdiene før behandling. For en typisk pasient behandlet med Proscar seks måneder eller mer bør derfor PSA-

verdier doubles for sammenligning med normalområdet for ubehandlede menn. For klinisk tolkning se pkt. 4.4 Effekt på PSA og påvisning av prostatacancer.

Brystcancer hos menn

I kliniske studier og etter markedsføring har brystcancer blitt rapportert hos menn som har tatt finasterid 5 mg. Leger bør instruere pasientene sine om omgående å rapportere om endringer i brystvevet som kuler, smerte, gynaekomastia eller utsondring fra brystvorten.

Bruk hos barn

Proscar er ikke indisert for bruk hos barn. Sikkerhet og effekt hos barn er ikke fastslått.

Laktose

Tabletten inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med følgende genetiske mangler må ikke bruke dette legemidlet: galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til finasterid er ikke undersøkt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner av klinisk betydning er observert. Finasterid metaboliseres hovedsakelig via, men synes ikke å signifikant påvirke, cytokrom P450 3A4-systemet. Selv om risikoen for at finasterid påvirker farmakokinetikken til andre legemidler er anslått til å være liten, er det sannsynlig at hemmere og indukere av cytokrom P450 3A4 vil påvirke plasmakonsentrasjonen av finasterid. Basert på etablerte sikkerhetsmarginer, er likevel en økning på grunn av samtidig bruk av slike hemmere lite sannsynlig å være av klinisk betydning. Finasterid synes ikke å ha signifikant påvirkning på det legemiddelmetaboliserende enzymsystemet knyttet til cytokrom P450. Forbindelser som har blitt testet hos mennesker inkluderer propranolol, digoksin, glibenklamid, warfarin, teofyllin og fenazon og ingen klinisk betydningsfulle interaksjoner ble funnet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Proscar er kontraindisert hos kvinner når de er eller kan være gravide (se pkt. 4.3). Fordi type II 5 α -reduktasehemmere hemmer omdannelsen av testosteron til dihydrotestosteron er det mulig at disse legemidlene, inkludert finasterid, kan forårsake misdannelser av ytre genitalia hos guttefostre hvis de brukes av gravide kvinner (se pkt. 5.3).

Eksponering for finastrid – risiko for guttefostre

Kvinner som er eller kan være gravide må ikke håndtere knuste eller delte Proscartabletter på grunn av muligheten for absorpsjon av finasterid og etterfølgende potensiell risiko for guttefostre (se pkt. 6.6). Proscar tabletter er filmdrasjerte. Det vil hindre kontakt med det aktive virkestoffet under normal håndtering, forutsatt at tablettene ikke har blitt delt eller knust.

Små mengder av finasterid er gjenfunnet i sæden hos menn som har tatt finasterid. Det er ikke kjent om guttefostre kan bli negativt påvirket hvis moren blir eksponert for sæd fra en pasient som behandles med finasterid. Hvis pasientens seksualpartner er eller kan være gravid, anbefales det at pasienten minimerer partnerens eksponering for sæd.

Amming

Proscar er ikke indisert hos kvinner. Det er ikke kjent om finasterid skilles ut i morsmelk.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er impotens og redusert libido. Disse bivirkningene forekommer tidlig i behandlingen og avtar ved fortsatt behandling hos flertallet av pasientene.

Bivirkninger rapportert i løpet av kliniske studier og/eller etter markedsføring er ført opp i tabellen nedenfor.

Bivirkningsfrekvensen er bestemt som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Frekvensen av bivirkninger rapportert etter markedsføring kan ikke fastslås siden de er utledet fra spontanrapporter.

Organklassesystem	Frekvens: bivirkninger
Undersøkelser	<i>Vanlige:</i> redusert ejakulasjonsvolum
Hjertesykdommer	<i>Ikke kjent:</i> hjertebank
Hud- og underhudssykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> utslett <i>Ikke kjent:</i> kløe, urtikaria
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Ikke kjent:</i> hypersensitivitesreaksjoner inkludert hevelse i lepper og ansikt
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Ikke kjent:</i> økning av leverenzymmer
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>Vanlige:</i> impotens <i>Mindre vanlige:</i> ejakulasjonsforstyrrelser, ømme og forstørrede bryst <i>Ikke kjent:</i> smerter i testiklene
Psykiatriske lidelser	<i>Vanlige:</i> nedsatt libido

I tillegg har følgende blitt rapportert i kliniske studier og etter markedsføring: brystcancer hos menn (se pkt. 4.4), redusert ansikts- og kroppshårvekst, økt hodehårvekst.

Medisinsk behandling av prostatasymptomer (MTOPS)

MTOPS studien sammenlignet finasterid 5 mg/dag (n=768), doxazosin 4 eller 8 mg/dag (n=756), kombinasjonsbehandling med finasterid 5 mg/dag og doxazosin 4 eller 8 mg/dag (n=786) og placebo (n=737). I denne studien var sikkerhets- og toleranseprofilen ved kombinasjons-behandling hovedsakelig i overensstemmelse med profilene for de individuelle virkestoffene. Insidensen av ejakulasjonsforstyrrelser hos pasienter som fikk kombinasjonsbehandling var sammenlignbar med summen av insidensen av disse bivirkningene for de to substansene alene.

Andre langtidsdata:

I en 7 år lang placebo-kontrollert studie med 18 882 friske menn, hvorav det hos 9060 fantes nålbipsidata av prostata tilgjengelig for analyse, ble prostatacancer oppdaget hos 803 (18,4 %) av mennene i Proscar-gruppen mot 1147 (24,4 %) i placebo-gruppen. I Proscar-gruppen hadde 280

(6,4 %) av mennene prostatacancer med Gleason score 7-10 oppdaget ved nålbiopsi mot 237 (5,1 %) i placebo-gruppen. Ytterligere analyser antyder at den økning i prevalens av høy-gradig prostatacancer som ble observert i Proscar-gruppen kanskje kan forklares som en bias ved påvisning som en følge av Proscars effekt på prostatavolum. Ca. 98 % av totalt antall diagnostiserte tilfeller av prostatacancer i denne studien ble klassifisert som intrakapsulære (klinisk stadium T1 eller T2) ved diagnosetidspunkt. Den kliniske signifikans av Gleason 7-10 dataene er ukjent.

Laboratorieverdier

Ved vurdering av PSA funn fra laboratoriet, må det tas hensyn til at PSA-nivåene er redusert hos pasienter behandlet med Proscar (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Ingen spesiell behandling. Enkelt doser opp til 400 mg og multiple doser på 80 mg/dag i 3 mndr. er tolerert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Spesifikk 5-alfareduktasehemmer ATC kode: G04C B01.

Virkningsmekanisme: Finasterid hemmer enzymet 5-alfareduktase, som katalyserer omdannelsen av testosteron til det mer potente androgenet dihydrotestosteron (DHT). Finasterid har ingen affinitet til den androgene reseptoren.

Farmakodynamiske effekter: Hemming av enzymet 5-alfareduktase resulterer i en reduksjon av fritt sirkulerende og intraprostatisk DHT, testosteronnivået holder seg vanligvis innenfor normalområdet. Signifikant reduksjon av sirkulerende DHT er vist 24 timer etter peroral administrering av finasterid. Utviklingen av prostatakjertelen og benign prostatahyperplasi er avhengig av dannelse av DHT i prostata. I kliniske langtidsstudier med finasterid er det vist at reduksjon av DHT er forbundet med signifikant regresjon av forstørret prostatakjertel, signifikant økning av maksimal urinflow og signifikant bedring av totale såvel som obstruktive symptomer. Reduksjon av prostatavolum er også assosiert med en signifikant reduksjon av prostataspesifikt antigen (PSA). I langtidseffekt- og sikkerhetsstudien (PLESS) med Proscar, ble effekten av behandling med Proscar på BPH relaterte urologiske hendelser (kirurgiske inngrep f.eks. transuretral reseksjon av prostata og prostatektomi, eller akutt urinretensjon med behov for kateterisering) i løpet av en 4 års periode hos 3016 pasienter med moderate til alvorlige BPH symptomer evaluert. I denne dobbelt blinde, randomiserte, placebo-kontrollerte multisenterstudien, reduserte behandlingen med Proscar risikoen for urologiske hendelser med 51 % og ga en markert vedvarende regresjon i prostatavolum, en vedvarende økning i maksimal urinflow rate og forbedring av symptomer.

Data fra en nylig fullført 7-års placebo-kontrollert studie med 18 882 menn ≥ 55 år med normal digital rektal undersøkelse og PSA $\leq 3,0$ ng/ml kan være relevant for menn med pågående behandling med Proscar for BPH. Ved studieslutt forelå nålbiopsidata av prostata tilgjengelig for analyse fra 9060 menn. I denne studien ble prostatacancer oppdaget hos 803 (18,4 %) av mennene i Proscar-gruppen mot 1147 (24,4 %) i placebo-gruppen (se pkt. 4.8). Proscar er ikke indisert for å redusere risikoen for utvikling av prostatacancer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Rask, maksimal plasmakonsentrasjon etter 2 timer. Biologisk tilgjengelighet ca. 80 %, uavhengig av samtidig fødeinntak.

Distribusjon: Distribusjonsvolum er ca. 76 liter. Proteinbindingsgrad er ca. 93 %. ”Steady state” plasmakonsentrasjon er ca. 8-10 ng/ml.

Biotransformasjon: 2 metabolitter er identifisert. Disse har liten aktivitet sammenlignet med finasterid.

Eliminasjon: Ca. 39 % via nyrene som metabolitter og ca. 57 % av total dose utskilles i fæces.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gjentatt dose toksisitet, gentoksisitet og karsinogenitet.

Studier av reproduksjonstoksisitet hos hannrotter har vist redusert vekt av prostata og sædblæren, redusert sekresjon fra tilhørende genitalkjertler og redusert fertilitetsindeks (forårsaket av primær farmakologisk effekt av finasterid). Den kliniske relevansen av dette funnet er ikke klarlagt.

Som for andre 5-alfa-reduktasehemmere er det hos rotte sett feminisering av hannfostre ved administrasjon av finasterid under drektighetsperioden. Hos rhesusaper ble det ikke sett abnormiteter hos hannfostre etter intravenøs administrasjon av finasterid i doser opptil 800 ng/dag gjennom hele embryonal- og fosterutviklingsperioden. Denne dosen er ca. 60-120 høyere enn estimert mengde i sæd hos menn som har tatt 5 mg finasterid, og som kvinner kan bli eksponert for via sæd. For å bekrefte relevansen av rhesusmodellen for utviklingen av humane fostre ble drektige aper gitt orale finasteriddoser på 2 mg/kg/dag (systemisk eksponering (AUC) hos apene var 3 ganger høyere enn hos menn som hadde tatt 5 mg finasterid, eller ca. 1-2 millioner ganger estimert mengde av finasterid i sæd). Dette resulterte i ytre kjønnsabnormiteter hos hannfostre. Ingen andre abnormiteter ble observert hos hannfostrene, og ingen finasteridrelaterte abnormiteter ble observert hos hunnfostre ved noen dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktose, pregelatinisert stivelse, natriumkarboksymetylstivelse, natriumdokusat, mikrokrySTALLINSK cellulose, magnesiumstearat, metylhydroksypropylcellulose, hydroksypropylcellulose, talkum, gult jernoksid (E 172), titan dioksid (E 171), indigotin (E 132).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger: 28 stk., 98 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kvinner som er gravide eller som kan bli gravide skal ikke håndtere knuste eller delte finasteridtabletter på grunn av muligheten for absorpsjon av finasterid og den påfølgende potensielle risikoen for et guttefoster (se pkt. 4.6).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V., Haarlem, Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

7841

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Første gang: 11.03.1993

Fornyet: 11.03.2008

10. OPPDATERINGSDATO

04.01.2012