

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Prostef, 5 mg, film tablete  
INN: finasterid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 5 mg finasterida.  
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.  
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta  
Okrugle, bikonveksne film tablete, plave boje sa utisnutom podeonom linijom sa jedne strane.  
Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Prostef je indikovano za lečenje i kontrolu benigne hiperplazije prostate (BHP), kod pacijenata sa uvećanom prostatom radi postizanja:

- regresije uvećane prostate, poboljšanja protoka urina i poboljšanja simptoma povezanih sa BHP.
- smanjenja incidence akutne urinarne retencije i potrebe za hirurškom intervencijom, kao što su transuretralna resekcija prostate (TURP) i prostatektomija.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Preporučena doza iznosi 5 mg na dan, koja može da se uzima sa ili bez hrane.

Lek Prostef može da se primenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji sa antagonistom alfa-adrenergičkih receptora doksazosinom (videti odeljak 5.1).

Mada je moguće da dođe do ranog simptomatskog poboljšanja, može biti potrebno da se sprovede terapija u trajanju od najmanje 6 meseci da bi se procenilo da li je postignut dobar terapijski odgovor. Nakon toga treba nastaviti sa dugotrajnom terapijom.

Nije potrebno prilagođavanje doze finasterida kod starijih pacijenata ili kod pacijenata sa različitim stepenom insuficijencije bubrega (niska vrednost klirensa kreatinina i do 9 mL/min).

Nema podataka o primeni leka kod pacijenata sa insuficijencijom jetre.

Lek Prostef je kontraindikovano kod dece.

#### 4.3. Kontraindikacije

Lek nije indikovano za primenu kod žena i dece.

Prostef je kontraindikovano kod:

- Preosetljivosti na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Trudnoće - Upotreba kod žena koje su trudne ili postoji mogućnost da su trudne (videti odeljak 4.6)

„Izloženost finasteridu - rizik za fetus muškog pola”).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### *Opšta upozorenja*

Da bi se izbegle komplikacije uzrokovane opstrukcijom, pacijente sa velikom količinom rezidualnog urina i/ili izraženom opstrukcijom protoka urina treba pažljivo pratiti. Kao mogućnost se može razmotriti hirurška intervencija.

##### *Uticaj finasterida na koncentraciju specifičnog antigena prostate (PSA) i na otkrivanje karcinoma prostate*

Za sada nije pokazana klinička korist terapije lekom Prostef kod pacijenata sa karcinomom prostate. Pacijenti sa BHP i sa povećanim vrednostima antigena specifičnog za prostatu (PSA) u serumu su praćeni u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u kojima su rađeni biopsija prostate i višekratna merenja vrednosti PSA. U ovim ispitivanjima BHP, nije izgledalo da je finasterid menjao učestalost otkrivanja karcinoma prostate, a ukupna incidenca karcinoma prostate nije bila značajno različita između pacijenata koji su uzimali finasterid i onih koji su dobijali placebo.

Pre početka terapije lekom Prostef, a nakon toga periodično, preporučuje se da se uradi digitorektalni pregled prostate, kao i drugi pregledi pomoću kojih može da se otkrije karcinom prostate. Za otkrivanje karcinoma prostate takođe se koriste vrednosti PSA u serumu. Uopšteno, ako je početna vrednost PSA > 10 nanograma/mL (*Hybritech*) treba da se uradi dalji pregled i razmotri biopsija prostate; ako je vrednost PSA između 4 i 10 nanograma/mL, preporučuje se dalje ispitivanje. Postoji značajno preklapanje u vrednostima PSA kod muškaraca sa i bez karcinoma prostate. Zbog toga, kod muškaraca sa BHP, PSA vrednosti unutar normalnog referentnog opsega ne isključuju mogućnost postojanja karcinoma prostate, bez obzira da li su pacijenti na terapiji lekom Prostef ili ne. Početna vrednost PSA < 4 nanograma/mL ne isključuje mogućnost postojanja karcinoma prostate.

Lek Prostef smanjuje koncentracije PSA u serumu za približno 50% kod pacijenata sa BHP, čak i u prisustvu karcinoma prostate. Ovo smanjenje koncentracija PSA u serumu kod pacijenata sa BHP koji se leče lekom Prostef treba uzeti u obzir prilikom procenjivanja PSA vrednosti i to ne isključuje mogućnost istovremenog postojanja karcinoma prostate. Ovo smanjenje je predvidivo u celom rasponu vrednosti PSA, iako su moguće individualne razlike među pacijentima. Kod pacijenata koji su lečeni lekom Prostef tokom šest meseci ili duže, PSA vrednosti treba da budu udvostručene u cilju poređenja sa normalnim opsegom vrednosti kod nelečenih muškaraca. Ovim podešavanjem se održava osetljivost i specifičnost PSA testa, kao i njegoa efikasnost u otkrivanju karcinoma prostate.

Potrebno je da se pažljivo proceni svako održivo povećanje koncentracije PSA kod pacijenata koji se leče finasteridom u dozi od 5 mg, uz uzimanje u obzir mogućeg nepridržavanja režimu terapije lekom Prostef.

##### *Interakcije leka sa laboratorijskim testovima*

##### *Efekat na koncentracije PSA*

Koncentracije PSA u serumu zavise od godina starosti i volumena prostate pacijenta, a volumen prostate zavisi od godina starosti pacijenta. Kada se procenjuju laboratorijske vrednosti PSA, treba uzeti u obzir činjenicu da se koncentracija PSA smanjuje kod pacijenata koji su na terapiji lekom Prostef. Kod većine pacijenata, koncentracija PSA naglo opada u prvih nekoliko meseci od početka lečenja, a nakon toga se vrednosti PSA stabilizuju na novu početnu vrednost. Početne vrednosti PSA nakon uzimanja leka prosečno su upola manje od početnih vrednosti pre početka lečenja. Zbog toga, kod pacijenata koji su lečeni lekom Prostef tokom šest meseci ili duže, PSA vrednosti treba udvostručiti za poređenje sa normalnim opsegom vrednosti kod nelečenih muškaraca. Za kliničku interpretaciju videti odeljak 4.4 „*Uticaj finasterida na koncentraciju specifičnog antigena prostate (PSA) i na otkrivanje karcinoma prostate*“.

Procenat slobodnog PSA (odnos slobodnog i ukupnog PSA) nije značajno smanjen tokom terapije lekom Prostef i ostaje konstantan čak i pod dejstvom leka Prostef. Zbog toga, ukoliko se procenat slobodnog PSA koristi za otkrivanje karcinoma prostate, nije potrebno prilagođavanje vrednosti.

### *Karcinom dojke kod muškaraca*

U toku kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja zabeleženi su slučajevi karcinoma dojki kod muškaraca koji su uzimali finasterid u dozi od 5 mg. Treba upozoriti pacijente da odmah prijave lekaru bilo kakve promene na dojkama, kao što su: čvorići, bol, ginekomastija ili iscedak iz bradavica.

### *Promene raspoloženja i depresija*

Promene raspoloženja uključuju depresivno raspoloženje, depresiju i, ređe, suicidalne ideje zabeležene su kod pacijenata koji su bili na terapiji finasteridom u dozi od 5 mg. Pacijente treba pratiti zbog moguće pojave psihijatrijskih simptoma i ukoliko se jave, pacijente treba savetovati da potraže medicinsku pomoć.

### *Primena u pedijatriji*

Lek Prostef nije indikovano za upotrebu kod dece.  
Bezbednost i efikasnost leka kod dece nisu utvrđeni.

### *Laktoza*

Film tableta sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

### *Insuficijencija jetre*

Nije ispitivan efekat insuficijencije jetre na farmakokinetiku finasterida.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu uočene klinički značajne interakcije sa drugim lekovima. Finasterid se primarno metaboliše preko enzimskog sistema citohroma P450 3A4, ali izgleda da ne utiče značajno na njegovu aktivnost. Iako se procenjuje da je mali rizik od uticaja finasterida na farmakokinetiku drugih lekova, postoji mogućnost da inhibitori i induktori citohroma P450 3A4 utiču na koncentraciju finasterida u plazmi. Međutim, na osnovu utvrđenih granica bezbednosti, malo je verovatno da će bilo koje povećanje finasterida u plazmi, usled istovremene primene inhibitora, imati klinički značaj. Kod ljudi su ispitivane interakcije sa sledećim lekovima: propranolol, digoksin, glibenklamid, varfarin, teofilin i fenazon. Nisu zabeležene klinički značajne interakcije ni sa jednim od ovih lekova.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### *Trudnoća*

Lek Prostef je kontraindikovano kod žena koje su trudne ili postoji mogućnost da su trudne (videti odeljak 4.3).

Inhibitori testosteron-5-alfa reduktaze (tip II), uključujući finasterid, sprečavaju konverziju testosterona u dihidrotestosteron (DHT), i mogu dovesti do pojave anomalija spoljašnjih polnih organa kod fetusa muškog pola, ukoliko je trudnica bila izložena leku.

U studijama razvojne toksičnosti na životinjama, uočen je razvoj dozno-zavisne hipospadije, sa incidencijom od 3,6% do 100%, kod mladunaca muškog pola potomaka ženki pacova koje su tokom trudnoće dobijale finasterid u dozama od 100 mikrograma/kg/dan do 100 mg/kg/dan. Osim toga, nakon primene finasterida u dozama manjim od preporučenih doza za ljude, skotne ženke pacova su rađale muško potomstvo sa smanjenom težinom semenih kesica i prostate, odloženom separacijom prepucijuma, poremećajem u razvoju bradavica i smanjenim anogenitalnim rastom. Kritični period za nastajanje navedenih anomalija kod pacova je bio između 16. i 17. dana gestacije.

Navedene anomalije su posledica farmakološkog dejstva inhibitora 5-alfa reduktaze (tip II). Mnoge od ovih promena, poput hipospadije, koje su uočene kod pacova muškog pola koji su bili *in utero* izloženi finasteridu, su slične onima zabeleženim kod odojčadi čoveka muškog pola sa genetskom deficijencijom 5- $\alpha$  reduktaze tipa II. Upravo iz ovih razloga lek Prostef je kontraindikovano kod žena koje su trudne ili postoji mogućnost da su trudne.

Nisu uočena dejstva kod fetusa ženskog pola koji su bili izloženi bilo kojoj dozi finasterida *in utero*.

#### *Izloženost finasteridu - rizik za fetus muškog pola*

Žene koje su trudne ili postoji mogućnost da su trudne ne treba da rukuju smrvljenim ili slomljenim tabletama leka Prostef, jer postoji mogućnost resorpcije finasterida i samim tim potencijalni rizik za fetus muškog pola (videti odeljak 4.6). Prostef tablete su obložene filmom koji sprečava kontakt sa aktivnom supstancom u toku uobičajenog rukovanja tabletama, osim ukoliko tablete nisu smrvljene ili slomljene.

Male količine finasterida su otkrivene u semenoj tečnosti muškaraca koji su dobijali finasterid u dozi od 5 mg/dan. Nije poznato da li je fetus muškog pola izložen neželjenim dejstvima leka, ukoliko je trudnica izložena semenoj tečnosti muškarca koji se leči finasteridom. Ukoliko je seksualna partnerka pacijenta trudna ili postoji mogućnost da je trudna, pacijenta treba savetovati da se mogućnost izlaganja partnerke semenoj tečnosti svede na minimum.

#### *Dojenje*

Primena leka Prostef nije indikovana kod žena.

Nije poznato da li se lek izlučuje u mleko dojlja.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Ne postoje podaci o uticaju leka Prostef na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Najčešće neželjene reakcije su impotencija i smanjeni libido. Ova neželjena dejstva se pojavljuju rano na početku terapije i uglavnom se kod većine pacijenata povlače u nastavku terapije.

U donjoj tabeli navedene su neželjene reakcije koje su zabeležene tokom kliničkih ispitivanja i/ili u postmarketinškom periodu.

Učestalost neželjenih reakcija utvrđena je na sledeći način:

veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Učestalost neželjenih reakcija koje su zabeležene u postmarketinškom periodu ne može se utvrditi zato što su podaci dobijeni iz spontanijh prijava.

| <b>Klasa sistema organa</b>               | <b>Učestalost: neželjena reakcija</b>   |
|---|---|
| Poremećaji imunskog sistema               | <i>Nepoznato</i> : reakcije preosetljivosti, uključujući oticanje usana, jezika, grla i lica  |
| Psihijatrijski poremećaji                 | <i>Često</i> : smanjeni libido<br><i>Nepoznato</i> : smanjeni libido koji može da perzistira i nakon prekida terapije, depresija, anksioznost   |
| Kardiološki poremećaji                    | <i>Nepoznato</i> : palpitacije  |
| Hepatobilijarni poremećaji                | <i>Nepoznato</i> : povećane vrednosti enzima jetre  |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva         | <i>Povremeno</i> : raš<br><i>Nepoznato</i> : pruritus, urtikarija   |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | <i>Često</i> : impotencija<br><i>Povremeno</i> : poremećaj ejakulacije, osetljivost grudi, uvećanje grudi<br><i>Nepoznato</i> : bol u testisima, seksualna disfunkcija (erektilna disfunkcija i poremećaj ejakulacije) koji mogu da perzistiraju i nakon prekida terapije; muški infertilitet i/ili loš kvalitet semene tečnosti.<br>Normalizacija ili poboljšanje kvaliteta semene |

|             |  |
|-------------|--|
|             | tečnosti su prijavljeni nakon prekida terapije finasteridom. |
| Ispitivanja | Često: smanjena zapremina ejakulata                          |

Pored ovoga, prijavljena je i sledeća neželjena reakcija tokom kliničkih ispitivanja i u post-marketinškom periodu: karcinom dojke kod muškaraca (videti odeljak 4.4).

#### *Medikamentna terapija simptoma prostate (MTOPS)*

U MTOPS studiji vršeno je poređenje između finasterida u dozi od 5 mg/dan (n = 768), doksazosina u dozi 4 ili 8 mg/dan (n = 756), kombinovane terapije finasterida 5 mg/dan i doksazosina 4 ili 8 mg/dan (n = 786) i placeba (n = 737). U ovoj studiji, profil bezbednosti i podnošljivosti kombinovane terapije bio je uopšteno konzistentan sa profilom kod individualnih lekova. Incidencija poremećaja ejakulacije kod pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju bila je uporediva sa zbirom incidencija za ovu neželjenu reakciju za dva pojedinačna leka u monoterapiji.

#### *Ostali podaci iz dugogodišnjih kliničkih studija*

U sedmogodišnjem, placebo-kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod 18882 zdrava dobrovoljca muškog pola, od kojih su kod 9060 njih podaci sa biopsije prostate bili raspoloživi za analizu, karcinom prostate je otkriven kod 803 (18,4%) muškarca koji su primali finasterid i kod 1147 (24,4%) muškaraca koji su primali placebo. U grupi koja je primala finasterid, kod 280 (6,4%) muškaraca je, na osnovu biopsije, utvrđen karcinom prostate Glisonovog skora 7 - 10 u odnosu na 237 (5,1%) muškaraca u grupi koja je primala placebo. Dodatne analize su ukazale na to da povećana učestalost karcinoma prostate visokog stepena uočena u grupi koja je primala finasterid, može da se objasni greškom u proceni zbog uticaja finasterida na volumen prostate. Od ukupnog broja dijagnostikovanih slučajeva karcinoma prostate u ovoj studiji, približno 98% njih bili su klasifikovani kao intrakapsularni (klinički stadijum T1 ili T2) prilikom dijagnoze. Nije poznata veza između dugotrajne terapije finasteridom i karcinoma sa Glisonovim skorom 7 - 10.

#### *Laboratorijski testovi*

Prilikom procene laboratorijski utvrđenih PSA vrednosti, treba imati u vidu da su one smanjene kod pacijenata na terapiji lekom Prostef (videti odeljak 4.4). Kod većine pacijenata, u prvim mesecima terapije dolazi do naglog pada vrednosti PSA, nakon čega se one stabilizuju na novu početnu vrednost. Vrednosti PSA nakon uzimanja leka prosečno su upola manje od vrednosti pre početka lečenja. Zbog toga, kod tipičnih pacijenata koji uzimaju lek Prostef 6 meseci ili duže, treba udvostručiti vrednosti PSA radi adekvatnog poređenja sa normalnim vrednostima kod nelečenih muškaraca.

Za kliničku interpretaciju videti odeljak 4.4. - *Uticaj finasterida na koncentraciju specifičnog antigena prostate (PSA) i na otkrivanje karcinoma prostate.*

Nisu uočene nikakve druge razlike u vrednostima standardnih laboratorijskih testova između pacijenata koji su primali lek Prostef i pacijenata koji su dobijali placebo.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Ne postoji specifična terapija kod predoziranja lekom Prostef. Kod pacijenata koji su primali pojedinačne doze leka Prostef do 400 mg i višestruke doze leka Prostef do 80 mg/dan tokom 3 meseca, nisu uočena neželjena dejstva.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi u terapiji benigne hipertrofije prostate;  
Inhibitori testosteron-5-alfa reduktaze

**ATC šifra:** G04CB01

Finasterid je kompetitivni inhibitor intracelularnog humanog enzima 5-alfa reduktaze, koji konvertuje testosteron u potentniji androgen, dihidrotestosteron (DHT). Kod pacijenata sa benignom hiperplazijom prostate (BHP) uvećanje prostate zavisi od konverzije testosterona u DHT u samoj žlezdi. Finasterid je visoko efikasan u smanjenju koncentracije koncentracija DHT u cirkulaciji i unutar prostate. Finasterid nema afinitet za androgeni receptor.

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa umerenim do teškim simptomima BHP, koji su imali uvećanu prostatu na digitorektalnom pregledu i malu količinu rezidualnog urina, finasterid je posle 4 godine smanjio incidencu akutne retencije urina sa 7/100 na 3/100 i smanjio potrebu za hirurškom intervencijom (TURP ili prostatektomija) sa 10/100 na 5/100 pacijenata. Ova smanjenja su bila praćena poboljšanjem QUASI-AUA simptom skora (opseg 0 - 34) za 2 boda, održivim smanjenjem veličine prostate za oko 20% i trajnim povećanjem brzine protoka urina.

#### *Medikamentna terapija simptoma prostate*

U MTOPS (*Medical Therapy of Prostatic Symptoms*) studiji koja je trajala od 4 do 6 godina, bilo je uključeno 3047 muškaraca sa simptomatskom BHP koji su bili randomizovani da primaju finasterid u dozi od 5 mg/dan; doksazosin u dozi od 4 ili 8 mg/dan\*, kombinacija finasterida u dozi od 5 mg/dan i doksazosina u dozi od 4 ili 8 mg/dan\* ili placebo. Primarni cilj praćenja bio je vreme do kliničke progresije BHP koje je definisano kao potvrđeno povećanje skora za  $\geq 4$  boda u odnosu na početne vrednosti, akutna retencija urina, bubrežna insuficijencija povezana sa BHP, rekurentne urinarnе infekcije ili urosepsa i inkontinencija urina. U poređenju sa placebo, terapija finasteridom, doksazosinom ili kombinovanom terapijom je značajno smanjilo rizik od kliničke progresije BHP za 34% ( $p = 0,002$ ), 39% ( $p < 0,001$ ), i 67% ( $p < 0,001$ ), redom. Kod većine slučajeva progresije BHP (274 od 351) je postojalo povećanje skora simptoma za  $\geq 4$ . Rizik od progresije simptoma je bio smanjen za 30% (95% CI 6% do 48%), 46% (95% CI 25% do 60%) i 64% (95% CI 48 do 75%) nakon primene finasterida, doksazosina, i kombinovane terapije, redom, u odnosu na placebo. Akutna urinarna retencija zabeležena je kod 41 od 351 slučajeva progresije BHP. Rizik od razvoja akutne urinarnе retencije je bio smanjen za 67% ( $p = 0,011$ ), 31% ( $p = 0,296$ ) i 79% ( $p = 0,001$ ) nakon primene finasterida, doksazosina i kombinovane terapije, redom, u odnosu na placebo. Značajna razlika u odnosu na placebo je postojala samo u grupama koje su primale finasterid i kombinovanu terapiju.

\* Doza je titrirana od 1 mg do 4 ili 8 mg u skladu sa podnošljivošću, u toku 3 nedelje.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

Posle primene oralne doze  $^{14}\text{C}$ -finasterida kod muškaraca, 39% doze se izluči urinom u obliku metabolita (u urinu se skoro uopšte ne izluči lek u nepromenjenom obliku), a oko 57% od ukupne unete doze se izluči fecesom. Identifikovana su dva metabolita finasterida koji veoma malo učestvuju u inhibitornom efektu finasterida na 5-alfa reduktazu tipa II.

Oralna bioraspoloživost finasterida je približno 80% u odnosu na intravensku referentnu dozu, a hrana ne utiče na bioraspoloživost finasterida. Maksimalne koncentracije finasterida u plazmi postižu se oko dva sata nakon uzimanja leka, a u vremenu od 6 do 8 sati dolazi do potpune resorpcije leka. Vezivanje za proteine iznosi približno 93%. Klirens finasterida u plazmi iznosi oko 165 mL/min, a volumen distribucije finasterida je oko 76 L.

Brzina eliminacije finasterida je nešto smanjena kod starijih pacijenata. Poluvreme eliminacije se produžava sa srednje vrednosti od oko 6 sati kod muškaraca, između 18 i 60 godina starosti, na 8 sati kod muškaraca starijih od 70 godina. Ovaj nalaz nema klinički značaj i ne zahteva smanjenje doze kod starijih pacijenata.

Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, čije se vrednosti klirensa kreatinina kreću između 9 i 55 mL/min, raspodela pojedinačne doze <sup>14</sup>C-finasterida nije se razlikovala od one kod zdravih dobrovoljaca. Vezivanje za proteine plazme se takođe nije razlikovalo kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Deo metabolita koji se normalno izlučuje putem bubrega, kod ovih pacijenata se izlučio fecesom. Stoga, izgleda da se izlučivanje fecesom povećava srazmerno smanjenju izlučivanja metabolita urinom. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom koji nisu na dijalizi.

Podaci o farmakokinetici leka kod pacijenata sa insuficijencijom jetre nisu dostupni.

Utvrđeno je da finasterid prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Male količine finasterida uočene su u semenoj tečnosti lečenih pacijenata.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Studije reproduktivne toksičnosti na mužjacima pacova su pokazale su smanjenje težine prostate i semenih kesica, smanjenje sekrecije akcesornih polnih žlezda i smanjenje indeksa fertiliteta (uzrokovani su primarnim farmakološkim dejstvom finasterida). Klinički značaj ovih nalaza nije jasan.

Kao i kod drugih inhibitora 5-alfa reduktaze, tokom primene finasterida ženkama pacova u periodu gestacije, uočena je feminizacija fetusa muškog pola. Intravenska primena finasterida u dozama do 800 nanograma/dan kod skotnih ženki *Rhesus* majmuna u toku celog perioda embrionalnog i fetalnog razvoja nije izazvala pojavu fetalnih anomalija kod fetusa muškog pola. Ova doza je oko 60 - 120 puta veća od procenjene koncentracije u semenoj tečnosti muškaraca koji uzimaju 5 mg finasterida na dan i kojoj mogu biti izložene njihove partnerke putem semene tečnosti. Radi potvrde relevantnosti *Rhesus* modela za procenu uticaja finasterida na fetalni razvoj kod ljudi, finasterid je davan *per os* u dozi od 2 mg/kg/dan skotnim ženkama majmuna (sistemska izloženost (PIK) majmuna je bila nešto veća (3x) u odnosu na PIK kod ljudi nakon primene doze od 5 mg/dan ili oko 1 - 2 miliona puta veća od koncentracije u semenoj tečnosti), što je dovelo do pojave anomalija spoljašnjih polnih organa kod fetusa muškog pola. Kod fetusa muškog pola nisu zabeležene nikakve druge abnormalnosti, a kod fetusa ženskog pola nisu uopšte zabeležene abnormalnosti izazvane finasteridom bez obzira na visinu primenjivane doze.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Povidon;

Magnezijum-stearat;

Kroskarmeloza-natrijum;

Laktoza, monohidrat;

Natrijum-laurilsulfat.

Film obloga tablete:

Opadry II white:

Talk;

Makrogol;

Titan-dioksid;

Polivinilalkohol;

*FD&C Blue # 2 aluminium lake.*

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje: Beli neprovidni PVC/PVDC/aluminijumski blister sa 15 film tableta.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (30 film tableta) i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

GALENKA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b., Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj prve dozvole: 515-01-05021-17-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 16.08.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2018.