II N013710/01-140219

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Проскар®

таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Изменение № 7

Дата внесения Изменения «____» 14 02 19 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАНОЕ НАЗВАНИЕ: финастерид	**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** финастерид
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА **Фармакодинамика** Финастерид – синтетическое 4-азастероидное соединение, является специфическим ингибитором 5-альфа редуктазы II типа – внутриклеточного фермента, который превращает тестостерон в более активный андроген – дигидротестостерон (ДГТ). При доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) ее увеличение зависит от превращения тестостерона в ДГТ в предстательной железе. ПРОСКАР® высокоэффективно снижает концентрацию ДГТ как в крови, так и в ткани предстательной железы. Подавление образования ДГТ сопровождается уменьшением размеров предстательной железы, увеличением максимальной скорости тока мочи и снижением выраженности симптомов, связанных с гиперплазией предстательной железы. Финастерид не обладает сродством к	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамика** Финастерид – синтетическое 4-азастероидное соединение, является специфическим ингибитором 5-альфа редуктазы II типа – внутриклеточного фермента, который превращает тестостерон в более активный андроген – дигидротестостерон (ДГТ). При доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) ее увеличение зависит от превращения тестостерона в ДГТ в предстательной железе. ПРОСКАР® высокоэффективно снижает концентрацию ДГТ как в крови, так и в ткани предстательной железы. Подавление образования ДГТ сопровождается уменьшением размеров предстательной железы, увеличением максимальной скорости тока мочи и снижением выраженности симптомов, связанных с гиперплазией предстательной железы. Финастерид не обладает сродством к

113570

Старая редакция	Новая редакция
рецептору андрогенов. Препарат не оказывает значимого влияния на липидный профиль (т.е. общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды) и минеральную плотность костной ткани. Финастерид не оказывает влияния на содержание в крови кортизола, эстрадиола, пролактина, тиреотропного гормона и тироксина в сравнении с плацебо.	рецептору андрогенов. Препарат не оказывает значимого влияния на липидный профиль (т.е. общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды) и минеральную плотность костной ткани. Финастерид не оказывает влияния на содержание в крови кортизола, эстрадиола, пролактина, тиреотропного гормона и тироксина в сравнении с плацебо.
Однократный прием финастерида в дозе 5 мг приводит к быстрому снижению концентрации ДГТ в сыворотке крови с достижением максимального эффекта через 8 ч. Несмотря на то, что концентрация финастерида в плазме крови подвергается колебаниям на протяжении 24 ч, концентрация ДГТ остается постоянной. Это означает, что концентрация финастерида в плазме крови напрямую не связана с концентрацией ДГТ в плазме крови.	Однократный прием финастерида в дозе 5 мг приводит к быстрому снижению концентрации ДГТ в сыворотке крови с достижением максимального эффекта через 8 ч. Несмотря на то, что концентрация финастерида в плазме крови подвергается колебаниям на протяжении 24 ч, концентрация ДГТ остается постоянной. Это означает, что концентрация финастерида в плазме крови напрямую не связана с концентрацией ДГТ в плазме крови.
У пациентов с ДГПЖ, которым финастерид в дозе 5 мг в сутки назначался в течение 4 лет, наблюдалось снижение концентрации ДГТ в крови примерно на 70%, которое ассоциировалось с уменьшением объема предстательной железы приблизительно на 20%. Кроме этого, приблизительно на 50% снижалась концентрация простат-специфического антигена (ПСА) по сравнению с его исходной концентрацией, что предполагает уменьшение роста эпителиальных клеток предстательной железы. Снижение концентрации ДГТ и уменьшение выраженности гиперплазии предстательной железы, сопровождающееся снижением	У пациентов с ДГПЖ, которым финастерид в дозе 5 мг в сутки назначался в течение 4 лет, наблюдалось снижение концентрации ДГТ в крови примерно на 70%, которое ассоциировалось с уменьшением объема предстательной железы приблизительно на 20%. Кроме этого, приблизительно на 50% снижалась концентрация простат-специфического антигена (ПСА) по сравнению с его исходной концентрацией, что предполагает уменьшение роста эпителиальных клеток предстательной железы. Снижение концентрации ДГТ и уменьшение выраженности гиперплазии предстательной железы, сопровождающееся снижением

Старая редакция	Новая редакция
концентрации ПСА, сохранялось в исследованиях до 4 лет. В данных исследованиях содержание тестостерона в крови увеличивалось приблизительно на 10–20%, оставаясь в пределах физиологических значений.	концентрации ПСА, сохранялось в исследованиях до 4 лет. В данных исследованиях содержание тестостерона в крови увеличивалось приблизительно на 10–20%, оставаясь в пределах физиологических значений.
При применении препарата ПРОСКАР® в течение 7–10 дней у пациентов, направленных на простатэктомию, произошло снижение концентрации ДГТ в ткани предстательной железы приблизительно на 80% и увеличение концентрации тестостерона в ткани предстательной железы в 10 раз по сравнению с концентрацией до начала лечения.	При применении препарата ПРОСКАР® в течение 7–10 дней у пациентов, направленных на простатэктомию, произошло снижение концентрации ДГТ в ткани предстательной железы приблизительно на 80% и увеличение концентрации тестостерона в ткани предстательной железы в 10 раз по сравнению с концентрацией до начала лечения.
Установлено, что длительное (более 4 лет) применение препарата ПРОСКАР® у пациентов с ДГПЖ и умеренно выраженными или значительно выраженными симптомами заболевания снижало риск всех урологических осложнений (хирургические вмешательства: трансуретральная резекция предстательной железы или простатэктомия; острая задержка мочи, требующая катетеризации) на 51% и сопровождалось выраженным и стойким уменьшением объема предстательной железы, а также стойким увеличением максимальной скорости тока мочи и улучшением симптоматики (Исследование PLESS).	Установлено, что длительное (более 4 лет) применение препарата ПРОСКАР® у пациентов с ДГПЖ и умеренно выраженными или значительно выраженными симптомами заболевания снижало риск всех урологических осложнений (хирургические вмешательства: трансуретральная резекция предстательной железы или простатэктомия; острая задержка мочи, требующая катетеризации) на 51% и сопровождалось выраженным и стойким уменьшением объема предстательной железы, а также стойким увеличением максимальной скорости тока мочи и улучшением симптоматики (Исследование PLESS).
У пациентов, принимавших ПРОСКАР® в течение 3-х месяцев, и достижении уменьшения объема предстательной железы приблизительно на 20%, при прекращении лечения объем предстательной железы возвращался к прежним размерам через	У пациентов, принимавших ПРОСКАР® в течение 3-х месяцев, объем предстательной железы, который уменьшался приблизительно на 20%, возвращался к прежнему значению уже через 3 месяца после прекращения лечения.

Старая редакция	Новая редакция
3 месяца. Таким образом, лечение препаратом ПРОСКАР® способствует уменьшению размеров увеличенной предстательной железы, повышает скорость тока мочи и уменьшает симптомы, связанные с ДГПЖ. **Фармакокинетика** **Абсорбция** Максимальная концентрация финастерида в плазме крови достигается приблизительно через 2 часа после приема внутрь. Абсорбция финастерида из желудочно-кишечного тракта завершается через 6–8 часов после приема внутрь. Биодоступность финастерида при приеме внутрь составляет приблизительно 80% от внутривенной референсной дозы и не зависит от приема пищи. **Распределение** Связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 93%. Плазменный клиренс составляет около 165 мл/мин, объем распределения – 76 л. При длительной терапии наблюдается медленное накопление финастерида в небольших количествах. При ежедневном приеме финастерида внутрь в дозе 5 мг его минимальная равновесная концентрация в плазме крови достигает 8–10 нг/мл и с течением времени остается стабильной. У пациентов, получавших финастерид в течение 7–10 дней, препарат обнаруживался в спинномозговой жидкости. При приеме препарата ПРОСКАР® в дозе 5 мг в сутки	Таким образом, лечение препаратом ПРОСКАР® способствует уменьшению размеров увеличенной предстательной железы, повышает скорость тока мочи и уменьшает симптомы, связанные с ДГПЖ. **Фармакокинетика** **Абсорбция** Максимальная концентрация финастерида в плазме крови достигается приблизительно через 2 часа после приема внутрь. Абсорбция финастерида из желудочно-кишечного тракта завершается через 6–8 часов после приема внутрь. Биодоступность финастерида при приеме внутрь составляет приблизительно 80% от внутривенной референсной дозы и не зависит от приема пищи. **Распределение** Связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 93%. Плазменный клиренс составляет около 165 мл/мин, объем распределения – 76 л. При длительной терапии наблюдается медленное накопление финастерида в небольших количествах. При ежедневном приеме финастерида внутрь в дозе 5 мг его минимальная равновесная концентрация в плазме крови достигает 8–10 нг/мл и с течением времени остается стабильной. У пациентов, получавших финастерид в течение 7–10 дней, препарат обнаруживался в спинномозговой жидкости. При приеме препарата ПРОСКАР® в дозе 5 мг в сутки финастерид обнаруживался также в семенной

113570

Старая редакция	Новая редакция
финастерид обнаруживался также в семенной жидкости. Содержание финастерида в семенной жидкости было в 50–100 раз меньше дозы финастерида (5 мг), которая не влияла на концентрацию циркулирующего ДГТ у взрослых мужчин.	жидкости. Содержание финастерида в семенной жидкости было в 50–100 раз меньше дозы финастерида (5 мг), которая не влияла на концентрацию циркулирующего ДГТ у взрослых мужчин.
Метаболизм	**Метаболизм**
Период полувыведения (T1/2) финастерида в среднем равен 6 часам.	Период полувыведения (T1/2) финастерида в среднем равен 6 часам.
Выведение	**Выведение**
У мужчин после однократного приема внутрь дозы финастерида, меченного ^{14}C, 39% принятой дозы выводится почками в виде метаболитов (неизмененный финастерид практически не выводится почками); 57% – через кишечник. В данном исследовании были идентифицированы 2 метаболита финастерида, которые обладают незначительным ингибирующим действием в отношении 5-альфа редуктазы по сравнению с финастеридом.	У мужчин после однократного приема внутрь дозы финастерида, меченного ^{14}C, 39% принятой дозы выводится почками в виде метаболитов (неизмененный финастерид практически не выводится почками); 57% – через кишечник. В данном исследовании были идентифицированы 2 метаболита финастерида, которые обладают незначительным ингибирующим действием в отношении 5-альфа редуктазы по сравнению с финастеридом.
В пожилом возрасте скорость выведения финастерида несколько снижается. С возрастом период полувыведения (T1/2) увеличивается: у мужчин 18–60 лет средний T1/2 составляет 6 часов, а у мужчин старше 70 лет – 8 часов. Данные изменения не имеют клинической значимости, и, следовательно, снижения дозы препарата у мужчин пожилого возраста не требуется.	В пожилом возрасте скорость выведения финастерида несколько снижается. С возрастом период полувыведения (T1/2) увеличивается: у мужчин 18–60 лет средний T1/2 составляет 6 часов, а у мужчин старше 70 лет – 8 часов. Данные изменения не имеют клинической значимости, и, следовательно, снижения дозы препарата у мужчин пожилого возраста не требуется.
У пациентов с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) от 9 до 55 мл/мин) распределение меченного ^{14}C финастерида при приеме однократной дозы не отличалось от такового у здоровых	У пациентов с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) от 9 до 55 мл/мин) распределение меченного ^{14}C финастерида при приеме однократной дозы не отличалось от такового у здоровых добровольцев. Связь финастерида с белками

113570

Старая редакция	Новая редакция
добровольцев. Связь финастерида с белками плазмы крови также не отличалась у пациентов с нарушением функции почек. При почечной недостаточности часть метаболитов финастерида, которые в норме экскретируются почками, выводится через кишечник. Это проявляется увеличением количества метаболитов финастерида в кале при соответствующем снижении их концентрации в моче. У пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на диализе, коррекции дозы препарата ПРОСКАР® не требуется.	плазмы крови также не отличалась у пациентов с нарушением функции почек. При почечной недостаточности часть метаболитов финастерида, которые в норме экскретируются почками, выводится через кишечник. Это проявляется увеличением количества метаболитов финастерида в кале при соответствующем снижении их концентрации в моче. У пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на диализе, коррекции дозы препарата ПРОСКАР® не требуется.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ **Влияние на содержание ПСА и диагностику рака предстательной железы** До настоящего времени не доказаны клинические преимущества применения препарата ПРОСКАР® у пациентов с раком предстательной железы. В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ДГПЖ и повышенной концентрацией ПСА проводился мониторинг содержания ПСА и результатов исследований биопсии предстательной железы. Было установлено, что применение препарата ПРОСКАР®, по-видимому, не изменяет частоту выявления рака предстательной железы и не влияет на частоту его возникновения у пациентов, принимавших ПРОСКАР® или плацебо. Перед началом лечения и периодически в процессе терапии препаратом ПРОСКАР® рекомендуется проводить ректальное исследование и применять другие методы	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** **Влияние на содержание ПСА и диагностику рака предстательной железы** До настоящего времени не доказаны клинические преимущества применения препарата ПРОСКАР® у пациентов с раком предстательной железы. В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ДГПЖ и повышенной концентрацией ПСА проводился мониторинг содержания ПСА и результатов исследований биопсии предстательной железы. Было установлено, что применение препарата ПРОСКАР®, по-видимому, не изменяет частоту выявления рака предстательной железы и не влияет на частоту его возникновения у пациентов, принимавших ПРОСКАР® или плацебо. Перед началом лечения и периодически в процессе терапии препаратом ПРОСКАР® рекомендуется проводить ректальное исследование и применять другие методы

Старая редакция	Новая редакция
диагностики рака предстательной железы. Определение сывороточного ПСА также используется для выявления рака предстательной железы. В целом, исходная концентрация ПСА выше 10 нг/мл говорит о необходимости дальнейшего обследования пациента и проведения биопсии. При определении концентрации ПСА в пределах 4–10 нг/мл дальнейшее обследование пациента необходимо. Концентрация ПСА у мужчин с раком предстательной железы и без данного заболевания может совпадать в значительной степени, поэтому у мужчин с ДГПЖ нормальные значения ПСА не позволяют исключить рак предстательной железы, независимо от лечения препаратом ПРОСКАР®. Исходная концентрация ПСА ниже 4 нг/мл также не исключает рака предстательной железы.	диагностики рака предстательной железы. Определение сывороточного ПСА также используется для выявления рака предстательной железы. В целом, исходная концентрация ПСА выше 10 нг/мл говорит о необходимости дальнейшего обследования пациента и проведения биопсии. При определении концентрации ПСА в пределах 4–10 нг/мл дальнейшее обследование пациента необходимо. Концентрация ПСА у мужчин с раком предстательной железы и без данного заболевания может совпадать в значительной степени, поэтому у мужчин с ДГПЖ нормальные значения ПСА не позволяют исключить рак предстательной железы, независимо от лечения препаратом ПРОСКАР®. Исходная концентрация ПСА ниже 4 нг/мл также не исключает рака предстательной железы.
ПРОСКАР® вызывает уменьшение концентрации сывороточного ПСА приблизительно на 50% у пациентов с ДГПЖ даже при наличии рака предстательной железы. Данный факт необходимо принимать во внимание при оценке содержания ПСА у пациентов с ДГПЖ, получающих лечение препаратом ПРОСКАР®, так как снижение концентрации ПСА не исключает наличия сопутствующего рака предстательной железы. Данное снижение возможно предвидеть при любом диапазоне значений концентрации ПСА, хотя оно может отличаться у конкретных пациентов. Анализ значений ПСА у более чем 3000 пациентов в 4-летнем	ПРОСКАР® вызывает уменьшение концентрации сывороточного ПСА приблизительно на 50% у пациентов с ДГПЖ даже при наличии рака предстательной железы. Данный факт необходимо принимать во внимание при оценке содержания ПСА у пациентов с ДГПЖ, получающих лечение препаратом ПРОСКАР®, так как снижение концентрации ПСА не исключает наличия сопутствующего рака предстательной железы. Данное снижение возможно предвидеть при любом диапазоне значений концентрации ПСА, хотя оно может отличаться у конкретных пациентов. Анализ значений ПСА у более чем 3000 пациентов в 4-летнем

Старая редакция	Новая редакция
двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PLESS подтвердил, что у принимающих ПРОСКАР® в течение 6 месяцев или более, значения ПСА должны быть удвоены для их сопоставления с нормальными значениями данного показателя у пациентов, не получающих лечения препаратом. Эта коррекция сохраняет чувствительность и специфичность анализа ПСА и возможность выявления рака предстательной железы. Любое сохраняющееся увеличение концентрации ПСА у пациентов, получающих лечение финастеридом, требует тщательного обследования для выяснения причины, которая может заключаться в несоблюдении режима приема препарата ПРОСКАР®. ПРОСКАР® существенно не снижает процент свободного ПСА (отношение свободного ПСА к общему). Данный показатель остается постоянным даже под влиянием приема препарата ПРОСКАР®. Если для диагностики рака предстательной железы используется процент свободного ПСА, коррекция значений данного показателя необязательна. **Влияние на лабораторные показатели** *Содержание ПСА.* Концентрация ПСА в плазме крови коррелирует с возрастом пациента и объемом предстательной железы, а объем предстательной железы, в свою очередь, зависит от возраста пациента. При определении концентрации ПСА следует учитывать, что данный показатель снижается у пациентов, принимающих ПРОСКАР®.	двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PLESS подтвердил, что у принимающих ПРОСКАР® в течение 6 месяцев или более, значения ПСА должны быть удвоены для их сопоставления с нормальными значениями данного показателя у пациентов, не получающих лечения препаратом. Эта коррекция сохраняет чувствительность и специфичность анализа ПСА и возможность выявления рака предстательной железы. Любое сохраняющееся увеличение концентрации ПСА у пациентов, получающих лечение финастеридом, требует тщательного обследования для выяснения причины, которая может заключаться в несоблюдении режима приема препарата ПРОСКАР®. ПРОСКАР® существенно не снижает процент свободного ПСА (отношение свободного ПСА к общему). Данный показатель остается постоянным даже под влиянием приема препарата ПРОСКАР®. Если для диагностики рака предстательной железы используется процент свободного ПСА, коррекция значений данного показателя необязательна. **Влияние на лабораторные показатели** *Содержание ПСА.* Концентрация ПСА в плазме крови коррелирует с возрастом пациента и объемом предстательной железы, а объем предстательной железы, в свою очередь, зависит от возраста пациента. При определении концентрации ПСА следует учитывать, что данный показатель снижается у пациентов, принимающих ПРОСКАР®.

113570

Старая редакция	Новая редакция
У большинства пациентов быстрое снижение содержания ПСА наблюдается в первые месяцы терапии, после чего происходит его стабилизация на новом уровне, который обычно составляет приблизительно половину значения, измеренного до начала терапии. В связи с этим, у пациентов, принимающих ПРОСКАР® в течение 6-и и более месяцев, следует удваивать значение концентрации ПСА для сопоставления ее с нормальными показателями у мужчин, не принимающих ПРОСКАР®.	У большинства пациентов быстрое снижение содержания ПСА наблюдается в первые месяцы терапии, после чего происходит его стабилизация на новом уровне, который обычно составляет приблизительно половину значения, измеренного до начала терапии. В связи с этим, у пациентов, принимающих ПРОСКАР® в течение 6-и и более месяцев, следует удваивать значение концентрации ПСА для сопоставления ее с нормальными показателями у мужчин, не принимающих ПРОСКАР®.
Контакт с финастеридом связан с риском тератогенного эффекта для плода мужского пола	**Контакт с финастеридом связан с риском тератогенного эффекта для плода мужского пола**
Беременные женщины, а также женщины детородного возраста должны избегать контакта с измельченными или утратившими целостность таблетками препарата ПРОСКАР® из-за возможности абсорбции финастерида в связи с высоким риском тератогенного эффекта для плода мужского пола (см. раздел «ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ»). Таблетки ПРОСКАР® покрыты пленочной оболочкой, что предотвращает контакт с активным действующим веществом при условии, что таблетки не измельчены и не утратили целостность.	Беременные женщины, а также женщины детородного возраста должны избегать контакта с измельченными или утратившими целостность таблетками препарата ПРОСКАР® из-за возможности абсорбции финастерида в связи с высоким риском тератогенного эффекта для плода мужского пола (см. раздел «ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ»). Таблетки ПРОСКАР® покрыты пленочной оболочкой, что предотвращает контакт с активным действующим веществом при условии, что таблетки не измельчены и не утратили целостность.
Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами	Были получены сообщения о случаях рака грудной железы у мужчин, принимавших финастерид в дозе 5 мг, во время клинических испытаний и в пострегистрационный период. Врачи должны проинструктировать своих
О неблагоприятном влиянии препарата на способность управлять транспортными	

Старая редакция	Новая редакция
средствами и работать с механизмами не сообщалось.	пациентов немедленно сообщать о любых изменениях в ткани грудной железы, таких как припухлость, боль, увеличение грудных желез или выделения из соска. **Изменения настроения и депрессия** Изменения настроения, включая подавленное настроение, депрессию и, реже, суицидальные намерения, наблюдались у пациентов, принимающих финастерид в дозе 5 мг. Необходимо мониторировать психиатрические симптомы у пациентов, и в случае их появления, пациент должен обратиться к врачу за консультацией. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами** О неблагоприятном влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не сообщалось.

Специалист отдела
по работе с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс»

М.Б. Загудайлова

МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 000000000012 ФГБУ НЦЭСМП