RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROSCAR 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di finasteride.

Eccipiente con effetti noti:
Lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PROSCAR è indicato nel trattamento e nel controllo dell'iperplasia prostatica benigna, anche detta ipertrofia prostatica, in quanto induce la regressione dell'ingrossamento prostatico, migliora il flusso urinario ed i sintomi associati alla iperplasia prostatica benigna.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato è una compressa da 5 mg al giorno, con o lontano dai pasti.
PROSCAR può essere somministrato da solo o con l'alfa-bloccante doxazosina (vedere 5.1 Proprietà farmacodinamiche, *Studi clinici).*
Sebbene sia possibile osservare un precoce miglioramento, una azione terapeutica di almeno sei mesi può essere necessaria per stabilire se è stata ottenuta una risposta favorevole.

Dosaggio nell'insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale di vario grado (riduzione della *clearance* della creatinina fino a 9 ml/min) non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio, dal momento che studi di farmacocinetica non hanno indicato alcuna modificazione nella distribuzione della finasteride.

Dosaggio negli anziani
Sebbene gli studi di farmacocinetica abbiano indicato che l'eliminazione della finasteride diminuisce di poco nei pazienti di oltre 70 anni di età, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio.

4.3 Controindicazioni

PROSCAR non è indicato per l'uso in donne o bambini.

PROSCAR è controindicato in caso di:
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Gravidanza – Uso in donne che sono o potenzialmente possono essere in gravidanza (vedere 4.6 Gravidanza e allattamento, *Esposizione alla finasteride - rischio per il feto di sesso maschile).*

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale
Per evitare complicazioni ostruttive è importante che i pazienti con un considerevole residuo urinario e/o con un flusso urinario severamente ridotto siano attentamente controllati. Deve essere presa in considerazione la possibilità di un intervento chirurgico.

Effetti su PSA e rilevamento di cancro della prostata
Non è ancora stato dimostrato alcun beneficio clinico in pazienti con cancro della prostata trattati con PROSCAR. Pazienti con IPB e antigene prostatico specifico (PSA) elevato sono stati monitorizzati in studi clinici controllati con dosaggi periodici di PSA e biopsie prostatiche. In questi studi sulla IPB, PROSCAR non è apparso alterare il tasso di rilevamento di cancro della prostata, e l'incidenza globale del cancro della prostata non è stata significativamente differente nei pazienti trattati con PROSCAR o con placebo.

Si raccomanda, prima di iniziare il trattamento con PROSCAR e in seguito periodicamente, di eseguire nei pazienti esplorazioni rettali digitali come pure altre valutazioni per il cancro della prostata. La determinazione dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) nel siero viene anche usata per il rilevamento di cancro della prostata. In genere un valore basale di PSA > 10 ng/ml (Hybritech) suggerisce una ulteriore valutazione e suggerisce di prendere in considerazione una biopsia; per i livelli di PSA compresi tra 4 e 10 ng/ml è consigliabile una ulteriore valutazione. Vi è una considerevole sovrapposizione nei livelli di PSA tra uomini con e senza cancro della prostata. Quindi, negli uomini affetti da IPB, valori di PSA entro il range normale di riferimento non escludono un cancro della prostata, indipendentemente dal trattamento con PROSCAR. Un valore basale di PSA < 4 ng/ml non esclude un cancro della prostata.

PROSCAR determina una diminuzione della concentrazione sierica di PSA di circa il 50 % in pazienti con IPB anche in presenza di un cancro della prostata. Questa riduzione dei livelli sierici di PSA nei pazienti con IPB trattati con PROSCAR deve essere tenuta in considerazione quando si valutano i dati relativi al PSA e non esclude un concomitante cancro della prostata.
Questa riduzione, sebbene possa variare nei singoli pazienti, è applicabile all'intero range di valori del PSA. L'analisi dei dati del PSA effettuata su più di 3.000 pazienti in uno studio della durata di 4 anni, in doppio cieco, controllato con placebo su efficacia e sicurezza a lungo termine di PROSCAR (PLESS) ha confermato che nei pazienti tipici trattati con PROSCAR per 6 mesi o più, i valori del PSA devono essere raddoppiati se confrontati con il range normale degli uomini non trattati.
Con tale aggiustamento vengono conservate la sensibilità e la specificità del dosaggio del PSA, che mantiene la sua capacità di rilevare il cancro della prostata.

Qualsiasi aumento persistente dei livelli sierici di PSA nei pazienti trattati con finasteride deve essere attentamente valutato, prendendo anche in considerazione l'assenza di compliance alla terapia con PROSCAR.

La percentuale di PSA libero (rapporto fra PSA libero e PSA totale) non viene diminuita significativamente da PROSCAR. Il rapporto fra PSA libero e PSA totale resta costante anche durante il trattamento con PROSCAR. Quando si usa il valore percentuale di PSA libero come ausilio nella diagnosi di cancro della prostata non è necessario aggiustarne il valore in alcun modo.

Interazioni farmaco/ test di laboratorio

Effetto sui livelli di PSA
La concentrazione sierica di PSA è correlata con l'età del paziente e con il volume prostatico, ed il volume prostatico è correlato con l'età del paziente. Quando si valutano i valori di laboratorio del PSA, si deve tener conto che i livelli di PSA diminuiscono nei pazienti trattati con PROSCAR. Nella maggior parte dei pazienti si osserva una rapida diminuzione dei livelli di PSA nel primo mese di terapia, successivamente i livelli di PSA si stabilizzano ad un nuovo valore basale. Il valore basale successivo al trattamento corrisponde a circa

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

la metà del valore antecedente al trattamento. Quindi, nei pazienti tipici trattati con PROSCAR per sei mesi o più, i valori del PSA devono essere raddoppiati se confrontati con il range normale degli uomini non trattati. Per l'interpretazione clinica, vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, *Effetti su PSA e rilevamento di cancro della prostata*.

Cancro della mammella negli uomini
Negli studi clinici e nel periodo post-marketing è stato riportato cancro della mammella negli uomini che assumevano PROSCAR. I medici devono istruire i loro pazienti a riferire prontamente ogni variazione a carico del tessuto mammario come tumefazioni, dolore, ginecomastia o secrezione dal capezzolo.

Alterazioni dell'umore e depressione
Alterazioni dell'umore, inclusi umore depresso, depressione e, meno frequentemente, ideazione suicidaria sono stati riportati nei pazienti trattati con finasteride 5 mg. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di sintomi psichiatrici e, se questi si dovessero verificare, il paziente deve essere avvisato di richiedere il consiglio del medico.

popolazione pediatrica
PROSCAR non è indicato per uso pediatrico.
La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state stabilite.

Lattosio
La compressa contiene lattosio monoidrato. Non devono assumere questo farmaco i pazienti con uno dei seguenti deficit genetici: intolleranza al galattosio, carenza totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

Insufficienza epatica
Non è stato studiato l'effetto della insufficienza epatica sulla farmacocinetica della finasteride.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state identificate interazioni farmacologiche di importanza clinica. La finasteride è metabolizzata essenzialmente tramite il sistema del citocromo P450 3A4, tuttavia non sembra interferire in modo significativo con quest'ultimo. Sebbene si ritenga che sia basso il rischio che la finasteride modifichi la farmacocinetica di altri farmaci, è probabile che gli inibitori e gli induttori del citocromo P450 3A4 modificheranno la concentrazione plasmatica della finasteride. Comunque, sulla base dei margini di sicurezza consolidati, è improbabile che un qualsiasi incremento dovuto all'uso concomitante di tali inibitori sia di rilevanza clinica.
Non sembra che PROSCAR interferisca in modo significativo con il sistema enzimatico metabolizzante farmaci legato al citocromo P450.
Le sostanze studiate nell'uomo comprendono propranololo, digossina, glibenclamide, warfarin, teofillina e fenazone e non sono state riscontrate interazioni clinicamente significative.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza
PROSCAR è controindicato nelle donne che sono o potenzialmente possono essere in gravidanza (vedere 4.3 Controindicazioni).
A causa della capacità degli inibitori della 5α-reduttasi Tipo II di inibire la conversione del testosterone in diidrotestosterone, questi farmaci, compresa la finasteride, se somministrati ad una gestante, nel caso di un feto di sesso maschile possono causare malformazioni dei genitali esterni.

Esposizione alla finasteride/Rischio per il feto di sesso maschile
Le donne non devono venire a contatto con compresse di PROSCAR sgretolate o spezzate quando sono o potenzialmente possono essere in gravidanza, a causa del possibile assorbimento della finasteride e del conseguente rischio potenziale per il feto di sesso maschile (vedere 4.6 Gravidanza e allattamento -

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gravidanza). Le compresse di PROSCAR hanno un rivestimento, che previene il contatto con il componente attivo durante il normale contatto manuale, purché le compresse non siano state sgretolate o spezzate.

Nel liquido seminale di persone che assumevano finasteride 5 mg/die sono state rinvenute piccole quantità di finasteride. Non è noto se il feto di sesso maschile può essere esposto ad eventi sfavorevoli in caso di esposizione della madre al liquido seminale di un paziente in trattamento con finasteride. Quando la partner sessuale del paziente è o potrebbe essere in gravidanza, si deve raccomandare al paziente di minimizzare l'esposizione della partner al proprio liquido seminale.

Allattamento
L'uso di PROSCAR non è indicato nelle donne.
Non è noto se la finasteride venga escreta nel latte umano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono dati che suggeriscono che PROSCAR interferisca sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Impotenza e diminuzione della libido sono le reazioni avverse più frequenti. Queste reazioni avverse si manifestano nella fase iniziale della terapia e nella maggior parte dei pazienti si risolvono nel corso della terapia.

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse riportate negli studi clinici e/o nell'uso post-marketing.

La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue:
Molto comune (≥1/10), Comune (≥1/100, <1/10), Non comune (≥1/1.000, <1/100), Rara (≥1/10.000, <1/1.000), Molto rara (<1/10.000), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La frequenza o la relazione causale delle reazioni avverse, riportate durante l'uso post-marketing con finasteride a dosi più basse, non può essere determinata poiché derivano da segnalazioni spontanee.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza: reazione avversa
Esami diagnostici	*Comune:* diminuzione del volume dell'eiaculato. (*)
Patologie cardiache	*Non nota:* palpitazione.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	*Non comune:* rash.
Disturbi del sistema immunitario	*Non nota:* reazioni di ipersensibilità come prurito, orticaria e angioedema (incluso gonfiore delle labbra, della lingua, della gola e del volto).
Patologie epatobiliari	*Non nota:* aumento degli enzimi epatici.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	*Comune:* impotenza. *Non comune:* disturbi dell'eiaculazione, tensione mammaria, aumento di volume della mammella. *Non nota:* dolore testicolare, disfunzione erettile che è proseguita dopo l'interruzione del trattamento, infertilità maschile e/o scarsa qualità del liquido seminale. Normalizzazione o miglioramento della qualità del liquido seminale è stata riportata dopo l'interruzione della finasteride. Cancro della mammella nell'uomo (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).
Disturbi psichiatrici	*Comune:* diminuzione della libido. *Non nota:* depressione, disfunzione sessuale persistente*.

Durante l'uso post-marketing è stata riportata: disfunzione sessuale persistente (riduzione della libido, disfunzione erettile e disturbi dell'eiaculazione) dopo l'interruzione del trattamento con PROSCAR.

Medical Therapy Of Prostatic Symptoms (MTOPS)
Lo studio MTOPS ha confrontato finasteride 5 mg/die (n=768), doxazosina 4 o 8 mg/die (n=756), associazione di finasteride 5 mg/die e doxazosina 4 o 8 mg/die (n=786), e placebo (n=737). In questo studio il profilo di sicurezza e tollerabilità della terapia di associazione è stato generalmente coerente con i profili dei componenti individuali della terapia di associazione. L'incidenza di disturbi dell'eiaculazione nei pazienti trattati con l'associazione è risultata paragonabile alla somma delle incidenze di tale esperienza avversa per le due monoterapie.

Altri dati a lungo termine
In uno studio clinico controllato con placebo durato 7 anni che ha arruolato 18.882 uomini sani, 9.060 dei quali con dati agobioptici disponibili per l'analisi, è stato rilevato un carcinoma della prostata in 803 (18,4 %) degli uomini trattati con PROSCAR e in 1.147 (24,4 %) degli uomini trattati con placebo. Nel gruppo PROSCAR, 280 (6,4 %) uomini avevano un carcinoma della prostata con punteggio di Gleason di 7-10 rilevato all'agobiopsia *vs* 237 (5,1 %) uomini nel gruppo placebo. Ulteriori analisi suggeriscono che l'incremento della prevalenza del carcinoma della prostata di grado elevato osservato nel gruppo trattato con PROSCAR può essere spiegato da un errore sistematico di identificazione dovuto all'effetto di PROSCAR sul volume della prostata. Del totale dei casi di carcinoma della prostata diagnosticati in questo studio, circa

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

il 98 % è stato classificato come intracapsulare (stadio clinico T1 o T2) all'atto della diagnosi. La rilevanza clinica dei dati sul punteggio di Gleason 7-10 non è nota.

Test di laboratorio
In caso di misurazione dei livelli di PSA si deve tenere presente che i livelli di PSA risultano diminuiti nel corso del trattamento con PROSCAR (vedere 4.4 Avvertenze Speciali e precauzioni d'impiego).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Pazienti hanno ricevuto dosi singole di PROSCAR sino a 400 mg e dosi multiple di PROSCAR fino ad 80 mg/die per tre mesi senza effetti avversi.

In caso di sovradosaggio con PROSCAR non è raccomandato nessun trattamento specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della testosterone 5 alfa reduttasi, Codice ATC: G04CB01
La finasteride è descritta chimicamente: N-(1,1-dimetiletil)-3-osso-4-aza-5alfa-androst-1-ene-17 beta carbossamide. È una sostanza cristallina di colore bianco liberamente solubile nel cloroformio e negli alcoli inferiori, ma praticamente insolubile in acqua.
La finasteride è un inibitore competitivo della 5- -reduttasi Tipo II, con la quale lentamente forma un complesso enzimatico stabile. La 5- -reduttasi Tipo II è un enzima intracellulare che metabolizza il testosterone in un androgeno più potente, il diidrotestosterone (DHT). Il *turnover* di questo complesso è estremamente lento ($t_{1/2} \approx 30$ giorni). *In vitro* ed *in vivo*, la finasteride ha mostrato di essere un inibitore specifico per la 5 -reduttasi Tipo II e di non possedere nessuna affinità con i recettori per gli androgeni.

Lo sviluppo e l'ingrandimento della ghiandola prostatica, e successivamente della IPB, dipende dal potente androgeno DHT. Il testosterone, secreto dai testicoli e dalle ghiandole surrenali, è rapidamente convertito in DHT dalla 5 -reduttasi Tipo II soprattutto nella ghiandola prostatica, nel fegato e nella cute dove è legato preferenzialmente ai nuclei delle cellule di quei tessuti.

Una dose singola di 5 mg di finasteride ha provocato una rapida diminuzione della concentrazione sierica di DHT, con l'effetto massimo osservato dopo 8 ore. Mentre i livelli plasmatici della finasteride variano nel corso delle 24 ore, i livelli sierici di DHT durante questo periodo permangono costanti, il che sta a significare che le concentrazioni plasmatiche del farmaco non si correlano direttamente con quelle del DHT. In pazienti con IPB, la somministrazione di finasteride per 4 anni alla dose di 5 mg/die ha mostrato di ridurre le concentrazioni circolanti di DHT di circa il 70 %, ed è stata associata ad una riduzione mediana del volume prostatico di circa il 20 %. Inoltre, il PSA si è ridotto di circa il 50 % rispetto ai valori di base, il che suggerisce una riduzione della crescita delle cellule epiteliali prostatiche. In studi sino a 4 anni, si è avuto il mantenimento della soppressione dei livelli di DHT e della regressione della prostata iperplasica associati

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

alla diminuzione dei livelli del PSA. In questi studi i livelli circolanti di testosterone erano aumentati di circa il 10-20 %, rimanendo ancora entro valori fisiologici.

Quando PROSCAR è stato somministrato per 7-10 giorni a pazienti in attesa di essere sottoposti a prostatectomia, il farmaco ha provocato una diminuzione di circa l'80 % del DHT intraprostatico. Le concentrazioni intraprostatiche di testosterone erano aumentate fino a 10 volte oltre i livelli di pretrattamento.

In volontari sani trattati con PROSCAR per 14 giorni, con la sospensione della terapia i valori del DHT sono ritornati ai livelli di pretrattamento in circa 2 settimane. In pazienti trattati per 3 mesi, il volume prostatico, che si è ridotto di circa il 20 %, è ritornato vicino ai valori basali dopo circa 3 mesi dalla sospensione della terapia.

La finasteride non ha presentato alcun effetto, rispetto al placebo, sui livelli circolanti di cortisolo, estradiolo, prolattina, ormone tireotropo o tiroxina. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sul profilo dei lipidi plasmatici (ad es., colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità, lipoproteine ad alta densità e trigliceridi) o sulla densità minerale ossea.
In pazienti trattati per 12 mesi è stato osservato un aumento di circa il 15 % dell'ormone luteinizzante (LH) e di circa il 9 % dell'ormone follicolo-stimolante (FSH); comunque questi livelli sono rimasti ben entro i valori fisiologici. I livelli di LH ed FSH in seguito a stimolazione con l'ormone stimolante il rilascio di gonadotropina (GnRH) non sono risultati alterati, il che sta ad indicare che il controllo dell'asse ipofisi-gonadi non è stato influenzato. In seguito al trattamento con PROSCAR per 24 settimane di volontari sani di sesso maschile per valutare i parametri del liquido seminale, non si sono rilevati effetti clinicamente significativi su concentrazione, motilità, morfologia degli spermatozoi, o pH dello sperma. È stata osservata una diminuzione mediana del volume dell'eiaculato di 0,6 ml, con una contemporanea riduzione del totale nemaspermico per eiaculato. Questi parametri sono rimasti entro il normale *range* ed erano reversibili con la sospensione della terapia.

La finasteride ha mostrato di inibire il metabolismo degli steroidi C19 e C21 mostrando, quindi, di possedere un effetto inibitorio sia sull'attività epatica che periferica della 5 -reduttasi Tipo II.

Studi clinici

PROSCAR Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS)
Il PLESS è uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, della durata di 4 anni condotto per valutare l'effetto della terapia con PROSCAR sui sintomi dell'IPB e sugli eventi urologici ad essa correlati (chirurgia e ritenzione urinaria acuta [RUA]) su 3.040 pazienti (45-78 anni) con sintomi di IPB moderato-severi e prostata ingrossata all'esplorazione rettale digitale. Lo studio è stato completato da 1.883 pazienti (finasteride n=1.000; placebo n=883).
Nello studio PLESS gli interventi chirurgici o la ritenzione urinaria acuta si sono verificati nel 13,2 % dei pazienti che assumevano placebo confrontati al 6,6 % dei pazienti in terapia con PROSCAR (riduzione del rischio 51 %). PROSCAR ha ridotto il rischio di intervento chirurgico del 55 % (10,1 % per il placebo *vs* 4,6 % per PROSCAR) e di ritenzione urinaria del 57 % (6,6 % per il placebo *vs* 2,8 % per PROSCAR). PROSCAR ha migliorato il punteggio sintomatologico di 3,3 punti rispetto agli 1,3 punti del gruppo placebo ($p<0,001$). Un miglioramento del punteggio sintomatologico è stato evidente ad un anno nei pazienti trattati con PROSCAR e durante i 4 anni tale miglioramento è continuato. I pazienti con sintomi da moderati a severi al basale, hanno avuto la tendenza ad ottenere il maggiore miglioramento nel punteggio sintomatologico.

Medical Therapy Of Prostatic Symptoms (MTOPS)
L'MTOPS è uno studio di durata da quattro a sei anni nel quale 3.047 uomini con IPB sintomatica sono stati randomizzati al trattamento con finasteride 5 mg/die, doxazosina 4 o 8 mg/die, associazione di finasteride 5 mg/die e doxazosina 4 o 8 mg/die, o placebo. Rispetto a placebo il trattamento con finasteride, doxazosina, o terapia di associazione ha dato luogo ad una significativa riduzione del rischio di progressione clinica della

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

IPB (definita dalla comparsa di: aumento del punteggio sintomatologico rispetto al basale di ≥ 4 punti, ritenzione urinaria, insufficienza renale IPB-correlata, infezioni urinarie od urosepsi ricorrenti, incontinenza) del 34, 39, e 67 %, rispettivamente.
La maggior parte degli eventi (274 su 351) che hanno costituito la progressione della IPB sono stati aumenti confermati del punteggio dei sintomi ≥ 4; il rischio di progressione è stato ridotto del 30, 46 e 64 % nei gruppi finasteride, doxazosina e terapia di associazione, rispettivamente, rispetto a placebo. La ritenzione urinaria acuta ha reso ragione di 41 su 351 eventi di progressione di IPB; il rischio di sviluppare una ritenzione urinaria acuta è stato ridotto del 67, 31, e 79 % nei gruppi finasteride, doxazosina e terapia di associazione, rispettivamente, rispetto a placebo.

Ulteriori studi clinici
Gli effetti urodinamici della finasteride nel trattamento dell'ostruzione al deflusso vescicale dovuto ad IPB sono stati valutati mediante tecniche invasive in uno studio della durata di 24 settimane, in doppio cieco, controllato con placebo su 36 pazienti con sintomi di ostruzione urinaria da moderati a severi e una velocità massima di flusso minore di 15 ml/sec. Nei pazienti trattati con 5 mg di PROSCAR è stata dimostrata, rispetto al placebo, una diminuzione dell'ostruzione evidenziata da un significativo miglioramento della pressione detrusoriale e da un aumento della velocità media di flusso.
In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di un anno sono stati valutati mediante RMN, gli effetti della finasteride sul volume delle zone periferiche e periuretrali della prostata in 20 uomini affetti da IPB. I pazienti trattati con PROSCAR, ma non quelli trattati con placebo, hanno mostrato una significativa diminuzione 11,5 3,2 cc (SE) delle dimensioni della ghiandola *in toto*, attribuibile in larga misura ad una riduzione 6,2 3 cc delle dimensioni della zona periuretrale. Poiché la zona periuretrale è responsabile dell'ostruzione al deflusso, questa riduzione può spiegare la risposta clinica favorevole osservata in questi pazienti.

In uno studio clinico controllato con placebo durato 7 anni che ha arruolato 18.882 uomini sani di età ≥ 55 anni, con reperto digito-rettale normale e PSA ≤ 3,0 ng/ml, 9.060 dei quali con dati agobioptici disponibili per l'analisi, è stato rilevato un carcinoma della prostata in 803 (18,4 %) degli uomini trattati con PROSCAR e in 1.147 (24,4 %) degli uomini trattati con placebo. Nel gruppo PROSCAR, 280 (6,4 %) uomini avevano un carcinoma della prostata con punteggio di Gleason di 7-10 rilevati all'agobiopsia *vs* 237 (5,1 %) uomini nel gruppo placebo. Ulteriori dati suggeriscono che l'incremento della prevalenza del carcinoma della prostata di grado elevato osservato nel gruppo trattato con PROSCAR può essere spiegato da un errore sistematico di identificazione (*detection bias)* dovuto all'effetto di PROSCAR sul volume della prostata. Del totale dei casi di carcinoma della prostata diagnosticati in questo studio, circa il 98 % è stato classificato come intracapsulare (stadio clinico T1 o T2) all'atto della diagnosi. La rilevanza clinica dei dati sul punteggio di Gleason 7-10 non è nota.

Queste informazioni possono assumere un certo rilievo per gli uomini in corso di trattamento con PROSCAR per IPB. PROSCAR non ha l'indicazione per la riduzione del rischio di carcinoma della prostata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
La biodisponibilità della finasteride è di circa l'80 % e non viene influenzata dal cibo. Le concentrazioni plasmatiche massime di finasteride vengono raggiunte circa 2 ore dopo la somministrazione e l'assorbimento è completo dopo 6-8 ore.

Distribuzione
Dopo somministrazione giornaliera di 5 mg/die la concentrazione plasmatica allo stato di equilibrio era di 8-10 ng/ml ed è rimasta stabile nel tempo.
Il legame proteico è di circa il 93 % anche nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina da 9 a 55 ml/min).
La finasteride è stata ritrovata nel liquido cerebrospinale (LCS) di pazienti trattati con un ciclo terapeutico di 7-10 giorni di finasteride ma non sembra che il farmaco si concentri preferenzialmente a livello del LCS. La finasteride è stata anche ritrovata nel liquido seminale di soggetti trattati con 5 mg/die di PROSCAR.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nell'uomo adulto la quantità di finasteride nel liquido seminale è risultata da 50 a 100 volte inferiore rispetto alla dose di finasteride (5 µg) e non ha avuto effetti sui livelli di DHT circolanti (vedere anche 5.3 *Dati preclinici sulla sicurezza - Tossicità su sviluppo e riproduzione*).

Biotrasformazione/Eliminazione
Nell'uomo, dopo una dose orale di finasteride marcata con ^{14}C, il 39 % della dose è stata escreta nelle urine sotto forma di metaboliti (praticamente, nelle urine, non è stato escreto farmaco immodificato) ed il 57 % della dose totale è stata escreta con le feci.
La finasteride mostra un'emivita media di eliminazione plasmatica di 6 ore. La *clearance* plasmatica ed il volume di distribuzione della finasteride sono circa 165 ml/min e 76 litri, rispettivamente.
La velocità di eliminazione della finasteride è di poco diminuita nell'anziano. Con l'avanzare dell'età l'emivita è prolungata da un'emivita media di circa 6 ore in uomini di 18-60 anni di età ad 8 ore in uomini di oltre 70 anni di età. Questa osservazione non ha alcun significato clinico e quindi, non è giustificata una riduzione del dosaggio.
In pazienti con compromissione renale cronica la cui *clearance* della creatinina variava da 9 a 55 ml/min, la distribuzione di una dose singola di finasteride ^{14}C non è stata diversa da quella dei volontari sani. Una parte dei metaboliti che di norma viene escreta per via renale è stata escreta nelle feci. Pertanto sembra che l'escrezione fecale aumenti proporzionalmente alla diminuzione dell'escrezione urinaria di metaboliti. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti non dializzati con compromissione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia animale
I dati non-clinici non evidenziano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose ripetuta, genotossicità, e potenziale carcinogenetico.
La DL_{50} orale della finasteride in topi maschi e femmine è di circa 500 mg/kg. La DL_{50} orale della finasteride in ratti maschi e femmine è circa 400 e 1.000 mg/kg, rispettivamente.
In un test di epatotossicità, 40 mg/kg/die di finasteride sono stati somministrati per os a cani per 28 giorni. Il sangue venoso è stato analizzato per controllare le transaminasi (SGPT/SGOT). Nessuna delle due transaminasi è risultata aumentata, dimostrando che la finasteride non ha provocato danno epatico.
Con la finasteride, inoltre non sono state osservate importanti modificazioni né delle funzioni renale, gastrica e respiratoria nel cane né del sistema cardiovascolare nel cane e nel ratto.
In uno studio della durata di 24 mesi non è stata osservata alcuna evidenza di un effetto cancerogeno in ratti riceventi dosi di finasteride sino a 320 mg/kg/die (3.200 volte la dose di 5 mg/die raccomandata nell'uomo).
Non è stata osservata alcuna evidenza di mutagenicità in un test *in vitro* di mutagenesi batterica, in un *test* di mutagenesi su cellule di mammiferi o in un test di eluzione alcalina *in vitro.*

Tossicità su Sviluppo e Riproduzione
Studi di tossicologia riproduttiva in ratti maschi hanno dimostrato una riduzione del peso della prostata e delle vescicole seminali, secrezione ridotta dalle ghiandole genitali accessorie e una riduzione dell'indice di fertilità (causato dall'effetto farmacologico primario di finasteride). La rilevanza clinica di questi dati non è chiara.
Come con altri inibitori della 5-alfa reduttasi, è stata osservata femminizzazione dei feti di ratti maschi con la somministrazione di finasteride nel periodo gestatorio.

Gli effetti intrauterini dell'esposizione alla finasteride durante lo sviluppo embrio-fetale sono stati valutati nella scimmia rhesus (periodo di gestazione 20°- 100° giorno), una specie animale più assimilabile all'uomo, rispetto al ratto e al coniglio, per quanto riguarda lo sviluppo intrauterino.
La somministrazione endovenosa di finasteride a scimmie rhesus in gravidanza a dosaggi fino a 800 ng/die nel corso dell'intero periodo di sviluppo embrionale e fetale non ha dato luogo ad anormalità nei feti maschi. Questo dosaggio è di circa 60-120 volte superiore alla quantità stimata presente nel liquido seminale di un uomo che ha assunto finasteride 5 mg, e alla quale una donna potrebbe essere esposta attraverso il liquido seminale. A conferma della rilevanza del modello rhesus per lo sviluppo del feto umano, la somministrazione per os di finasteride 2 mg/kg/die (l'esposizione sistemica (AUC) delle scimmie era lievemente superiore (3x) a quella degli uomini che hanno assunto finasteride 5 mg, o circa 1 milione di volte la quantità stimata di finasteride presente nel liquido seminale) a scimmie in gravidanza ha dato luogo ad anormalità dei genitali

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

esterni dei feti maschi. Nei feti maschi non sono state osservate altre anormalità e non sono state osservate anormalità finasteride-correlate in feti femmine per nessuno dei dosaggi utilizzati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, amido pregelatinizzato, carbossimetilamido sodico, ferro ossido giallo, diottilsolfosuccinato di sodio, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, ipromellosa, idrossipropilcellulosa, titanio diossido, talco, E 132 indigotina su alluminio idrato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono contenute in blister opaco di PVC/PE/PVDC e alluminio. Il blister è contenuto con il foglio illustrativo in astuccio di cartone litografato.

15 compresse rivestite con film da 5 mg
30 compresse rivestite con film da 5 mg

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire, Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

15 compresse rivestite con film 5 mg: A.I.C. n. 028308017
30 compresse rivestite con film 5 mg: A.I.C. n. 028308029

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: luglio 1992
Data del rinnovo più recente: luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).