

เอกสารกำกับยา

**โปรสการ์**  
**PROSCAR**  
(Finasteride)

**โปรสการ์** (ฟินาสเทอไรด์) ซึ่งเป็นสารประกอบสังเคราะห์กลุ่ม 4-azasteroid เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะต่อเอนไซม์ Type II 5 alpha-reductase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) ให้เป็นไดไฮโดรเทสโทสเตอโรน (Dihydrotestosterone, DHT) ที่ออกฤทธิ์ได้แรงกว่า ในโรคต่อมลูกหมากโต (Benign prostatic hyperplasia, BPH) การขยายตัวของต่อมลูกหมากขึ้นกับการเปลี่ยนเทสโทสเตอโรนให้เป็น DHT ในต่อมลูกหมาก ยา**โปรสการ์**จะมีประสิทธิภาพสูงในการลดปริมาณของ DHT ในกระแสเลือดและภายในต่อมลูกหมาก ฟินาสเทอไรด์ไม่มีฤทธิ์ต่อ receptor ของแอนโดรเจน

จากการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้**โปรสการ์**ระยะยาว (PLESS) ได้มีการประเมินผลของการใช้ยา**โปรสการ์**ร่วมกับวิธีการรักษาอื่นๆ ต่ออาการของทางเดินปัสสาวะที่เกี่ยวข้องกับโรคต่อมลูกหมากโต (วิธีการทางศัลยกรรม [เช่น transurethral resection of the prostate และการผ่าตัดต่อมลูกหมาก] หรืออาการปัสสาวะคั่งเฉียบพลันที่ต้องใช้สายสวนปัสสาวะ) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study เป็นระยะเวลากว่า 4 ปี ในผู้ป่วย 3016 ราย ที่เป็นโรคต่อมลูกหมากโต อาการปานกลางถึงรุนแรง พบว่า**โปรสการ์**สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดอาการทางเดินปัสสาวะต่างๆ ได้ถึง 51% และ

สามารถลดขนาดของต่อมลูกหมากได้อย่างเด่นชัดและต่อเนื่อง และค่อยๆ เพิ่มอัตราการไหลของปัสสาวะสูงสุด และทำให้อาการอื่นๆ ดีขึ้น

### **ข้อบ่งชี้และการใช้**

**โปรสการ์**มีข้อบ่งชี้ในการรักษาอาการของโรคต่อมลูกหมากโตในชายที่มีต่อมลูกหมากที่โตขึ้น เพื่อ

- ทำให้อาการดีขึ้น
- ลดความเสี่ยงของการเกิดอาการปัสสาวะคั่งเฉียบพลัน
- ลดความเสี่ยงจากวิธีการรักษาทางศัลยกรรมชนิด Invasive prostatectomy

**โปรสการ์**ร่วมกับ alpha-blocker doxazosin มีข้อบ่งชี้ในการลดความเสี่ยงของการดำเนินของโรคต่อมลูกหมากโตที่เกี่ยวข้องกับอาการ (มีการเพิ่มของคะแนนชี้วัดอาการในระบบ AUA  $\geq 4$  คะแนน)

### **ขนาดและการบริหารยา**

แนะนำให้รับประทาน**โปรสการ์** ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละ 1 เม็ด พร้อมหรือไม่พร้อมกับการรับประทานอาหารก็ได้

**โปรสการ์**สามารถใช้เดี่ยวๆ หรือให้ร่วมกับ alpha-blocker doxazosin

#### ขนาดยาในผู้ป่วยไตเสื่อม

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยไตเสื่อมในระดับต่างๆ (แม้ creatinine clearance จะต่ำถึง 9 มิลลิลิตร/นาที่) เพราะจากการศึกษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของฟิแนสเทอโรลด์ในผู้ป่วยดังกล่าว

#### ขนาดยาในผู้สูงอายุ

ไม่ต้องปรับขนาดยา ถึงแม้ว่าการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ แสดงให้เห็นว่าการขับถ่ายฟิแนสเทอโรลด์จะลดลงในผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปี

### **ข้อห้ามใช้**

**โปรสการ์**ไม่มีข้อบ่งชี้ในผู้หญิงหรือเด็ก

**โปรสการ์**ห้ามใช้ในกรณีดังต่อไปนี้:

- ผู้ที่แพ้ส่วนประกอบใดๆ ของยานี้
- หญิงมีครรภ์ - หญิงมีครรภ์หรือมีโอกาสตั้งครรภ์ (ดูหัวข้อ ข้อควรระวัง: หญิงมีครรภ์ และความเสี่ยงของการตกเพศชายในครรภ์ถ้ามารดาได้รับฟิแนสเทอโรลด์)

### **ข้อควรระวัง**

#### โดยทั่วไป

ในผู้ป่วยที่มีปริมาณปัสสาวะค้างในร่างกายมาก และ/หรือการไหลของปัสสาวะช้าลงมาก ควรได้รับการเฝ้าระวังอย่างถี่ถ้วนเพื่อดูว่าเกิดจากการอุดตันหรือไม่

## ผลต่อค่า PSA และการตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมาก

ยังไม่พบประโยชน์ทางคลินิกของการใช้ยา**โปรสการ์**ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก จากการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมในผู้ป่วยต่อมลูกหมากโตและมีระดับแอนติเจนจำเพาะของต่อมลูกหมาก (prostate specific antigen – PSA) สูงขึ้น ด้วยการวัดค่าอนุกรมของ PSA และการชิ้นสูตรต่อมลูกหมาก พบว่ายา**โปรสการ์**ไม่ทำให้อัตราการตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมากเปลี่ยนแปลงไป และพบว่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากโดยรวมในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ**โปรสการ์** และได้รับ placebo ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ควรมีการตรวจมะเร็งต่อมลูกหมากโดยวิธี Digital rectal examination และประเมินอาการด้วยวิธีอื่นๆ ก่อนจะเริ่มการรักษาด้วย**โปรสการ์** และตรวจเป็นระยะๆ หลังจากนั้น การวัดระดับ PSA ในเลือดก็เป็นวิธีตรวจหามะเร็งต่อมลูกหมากวิธีหนึ่ง โดยทั่วไปถ้าระดับ PSA มากกว่า 10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (Hybritech) ควรทำการตรวจสอบประเมินค่าอื่นๆ ต่อไปทันทีและพิจารณาตรวจเนื้อเยื่อด้วย กรณีที่ค่าฐานเดิมของ PSA อยู่ในช่วง 4-10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร แนะนำให้มีการตรวจสอบอื่นๆ ต่อไปเช่นกัน พบว่ามีช่วงที่คาบเกี่ยวซ้อนกันของค่า PSA ในคนที่ เป็นและไม่เป็นโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก ดังนั้น ผู้ที่เป็นโรคต่อมลูกหมากโต และมีค่า PSA อยู่ในเกณฑ์ปกติ ก็ไม่ควรตัดข้อสงสัยว่าอาจเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากออกไป ไม่ว่าจะใช้ยา**โปรสการ์**อยู่หรือไม่ก็ตาม และถ้าค่าฐานเดิมของ PSA มีค่าน้อยกว่า 4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ก็ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยไม่มีโอกาสเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก

**โปรสการ์**ทำให้ความเข้มข้นของ PSA ในเลือดลดลงประมาณ 50% ในผู้ป่วยต่อมลูกหมากโต และแม้ในผู้เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากก็ตาม ระดับ PSA ในเลือดที่ลดลงของผู้ป่วยต่อมลูกหมากโตที่กำลังได้รับการรักษาด้วย**โปรสการ์** ควรนำมาพิจารณาเมื่อประเมินข้อมูลเกี่ยวกับ PSA และไม่ควรตัดข้อสงสัยว่าอาจเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากออกไป ซึ่งค่า PSA ที่ลดลงนี้สามารถทำนายได้ตลอดช่วงทั้งหมดของค่า PSA ถึงแม้ว่าจะแตกต่างกันไปบ้างในผู้ป่วยแต่ละคน จากการศึกษาทางด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้**โปรสการ์**ระยะยาว (PLESS) เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลเกี่ยวกับค่า PSA ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled เป็นระยะเวลา 4 ปี ในผู้ป่วยกว่า 3000 ราย พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ**โปรสการ์**เป็นเวลา 6 เดือนหรือมากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกันแล้วค่า PSA ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาควรจะสูงกว่าเท่าตัว ค่าที่แก้ไขปรับเปลี่ยนได้เช่นนี้ ทำให้ยังคงความไวและความจำเพาะเจาะจงในการวิเคราะห์หาปริมาณของ PSA ไว้ได้ และคงความสามารถในการตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมาก

การที่ระดับ PSA ยังคงสูงอยู่ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยฟินเนสเทอโรลด์ ควรได้รับการตรวจสอบอย่างถี่ถ้วน รวมทั้งพิจารณาว่าผู้ป่วยใช้ยา**โปรสการ์** ตามที่แพทย์สั่งหรือไม่

**โปรสการ์**ลดเปอร์เซ็นต์ PSA อิสระ (สัดส่วนของ PSA อิสระต่อ PSA ทั้งหมด) อย่างไม่มีนัยสำคัญ สัดส่วนของ PSA อิสระต่อ PSA ทั้งหมดยังคงคงที่แม้ว่าจะได้รับผลจาก**โปรสการ์** เมื่อใช้เปอร์เซ็นต์ PSA อิสระเป็นเครื่องช่วยในการตรวจสอบมะเร็งต่อมลูกหมาก ไม่มีความจำเป็นในการปรับค่าฐานใหม่

## ยาและปฏิกิริยาการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

### ผลต่อค่า PSA

ความเข้มข้นของ PSA ในเลือดมีความสัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วยและขนาดของต่อมลูกหมาก และขนาดของต่อมลูกหมากมีความสัมพันธ์กับอายุของคนไข้ เมื่อมีการประเมินผลทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับ PSA ควรตระหนักว่าระดับ PSA จะลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย**โปรสการ์** ผู้ป่วยส่วนใหญ่ระดับ PSA จะลดลงอย่างรวดเร็วในช่วงเดือนแรกๆ ของการรักษา หลังจากนั้นระดับ PSA จะคงที่ซึ่งถือเป็นค่าฐานใหม่ ค่าฐานใหม่ที่ได้อีกหลังการ

รักษาค่าประมาณครึ่งหนึ่งของค่าฐานเดิมก่อนใช้ยา ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับ**โปรสการ์**เป็นเวลา 6 เดือนหรือนานกว่าค่า PSA น่าจะเป็นครึ่งหนึ่งของค่าที่มักพบในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา เพื่อการแปลผลทางคลินิก ดูหัวข้อ ข้อควรระวังผลต่อค่า, PSA และการตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมาก

### หญิงมีครรภ์

ห้ามใช้**โปรสการ์**ในหญิงมีครรภ์หรือมีโอกาสตั้งครรภ์ (ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้)

เนื่องจาก 5 alpha-reductase inhibitors รวมทั้งฟีแนสเทอไรด์ สามารถยับยั้งการเปลี่ยนฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนเป็นไดไฮโดรเทสโทสเตอโรน จึงอาจทำให้เกิดความผิดปกติของอวัยวะเพศภายนอกของทารกเพศชายในครรภ์ได้ถ้ามารดาได้รับยานี้

### ความเสี่ยงของทารกเพศชายในครรภ์ถ้ามารดาได้รับฟีแนสเทอไรด์

หญิงมีครรภ์หรือมีโอกาสตั้งครรภ์ไม่ควรสัมผัสกับเม็ดยา**โปรสการ์**ที่บิ่นหรือแตก เนื่องจากอาจเกิดการดูดซึมฟีแนสเทอไรด์และมีโอกาสเสี่ยงต่อทารกเพศชายในครรภ์ (ดูหัวข้อ ข้อควรระวัง: หญิงมีครรภ์)

**โปรสการ์**เป็นยาเม็ดเคลือบ สามารถป้องกันการสัมผัสกับตัวยาโดยตรงได้ ถ้าเม็ดยาไม่บิ่นหรือแตก

### หญิงให้นมบุตร

**โปรสการ์**ไม่มีข้อบ่งใช้ในหญิง

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการผ่านของฟีแนสเทอไรด์ขับออกทางน้ำนม

### การใช้ยาในเด็ก

**โปรสการ์**ไม่มีข้อบ่งใช้ในเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพในเด็ก

## **ปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา**

ไม่พบปฏิกิริยาต่อกันที่มีความสำคัญทางคลินิกของยานี้กับยาอื่น ไม่ปรากฏว่า**โปรสการ์**มีผลต่อกลุ่มยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยระบบเอนไซม์ Cytochrome P450 อย่างมีนัยสำคัญ ยาที่ได้รับการศึกษาแล้วในมนุษย์ ได้แก่ โพรพราโนลอล ดิจ็อกซิน กลัยบูไรด์ วอร์ฟาริน อีโอฟิลลิน และแอนติพิยริน ซึ่งไม่พบว่ามีปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาที่มีความสำคัญทางคลินิก

### การรักษาโดยใช้ยาอื่นร่วมด้วย

ถึงแม้ว่ายังไม่มีการศึกษาปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาอย่างจำเพาะเจาะจง แต่ในทางคลินิกมีการใช้**โปรสการ์**ร่วมกับยากลุ่ม ACE-inhibitors, acetaminophen, acetylsalicylic acid, alpha-blockers, beta-blockers, calcium channel blockers, cardiac nitrates, ยาขับปัสสาวะ, H<sub>2</sub> antagonists, HMG-CoA reductase inhibitors, ยา

ต้านการอักเสบที่มีไซส์เตียรอยด์ (NSAIDs), คิวโนโลน และเบนโซไดอะซีปีน ไม่พบปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

## อาการข้างเคียง

ผู้ป่วยมักทนต่อยา**โปรสการ์**ได้ดี

จากโครงการศึกษา PLESS ในผู้ป่วย 1524 ราย ซึ่งได้รับ**โปรสการ์** 5 mg/วัน และผู้ป่วย 1516 ราย ได้รับ placebo เป็นเวลา 4 ปี เพื่อประเมินความปลอดภัยจากการใช้ยา พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่หยุดการรักษา เนื่องจากเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้**โปรสการ์** คิดเป็น 4.9% (74 ราย) เทียบกับ 3.3% (50 ราย) ในกลุ่มที่ได้รับ placebo อาการข้างเคียงที่มีรายงานมากที่สุด คือผลต่อสมรรถภาพทางเพศ โดยพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่หยุดการรักษาเนื่องจากเกิดอาการข้างเคียงดังกล่าว คิดเป็น 3.7% (57 ราย) ในกลุ่มที่ได้รับ**โปรสการ์** และ 2.1% (32 ราย) ในกลุ่มที่ได้รับ placebo

จากการศึกษาเป็นระยะเวลา 4 ปี พบว่าอาการข้างเคียงที่ผู้วิจัยคิดว่าอาจจะเกิด น่าจะเกิด หรือเกิดแน่จากการใช้ยา โดยเกิดมากกว่าหรือเท่ากับ 1% และเกิดมากกว่าการใช้ placebo คือ ผลต่อสมรรถภาพทางเพศ อาการของหน้าอก และผื่นคัน โดยในช่วงปีแรกของการศึกษา มีรายงานการเกิดอาการข้างเคียง ได้แก่ ความไร้สมรรถภาพทางเพศ (8.1% ในผู้ใช้**โปรสการ์**, 3.7% ใน placebo), ความรู้สึกทางเพศลดลง (6.4%, 3.4%), ความผิดปกติของปริมาณน้ำสูกิจที่ขับออกมา (0.8%, 0.1%) สำหรับในช่วง 2-4 ปีหลัง ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงทั้ง 3 รายการข้างต้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ดังนี้ ความไร้สมรรถภาพทางเพศ (5.1% ในผู้ใช้**โปรสการ์**, 5.1% ใน placebo), ความรู้สึกทางเพศลดลง (2.6%, 2.6%) และความผิดปกติของปริมาณน้ำสูกิจที่ขับออกมา (0.2%, 0.1%) สำหรับอาการข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ ปริมาณน้ำสูกิจที่ขับออกมาลดลง (ในช่วงปีแรก: 3.7% ในผู้ใช้**โปรสการ์**, 0.8% ใน placebo และในช่วง 2-4 ปี: 1.5%, 0.5%), เต้านมโต (ในช่วงปีแรก: 0.5%, 0.1% และในช่วง 2-4 ปี: 1.8%, 1.1%), กดเจ็บบริเวณเต้านม (ในช่วงปีแรก: 0.4%, 0.1% และในช่วง 2-4 ปี: 0.7%, 0.3%), ผื่นคัน (ในช่วงปีแรก: 0.5%, 0.2% และในช่วง 2-4 ปี : 0.5%, 0.1%)

จากการศึกษาใน Phase III, placebo-controlled เป็นเวลา 1 ปี และยืดระยะเวลาการศึกษาข้างต้น (PLESS) ต่อไปอีกในปีที่ 5-6 ในผู้ป่วย 853 ราย พบว่าอุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงคล้ายกันกับในช่วง 2-4 ปี ไม่มีหลักฐานที่แสดงว่าอาการข้างเคียงเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยารักษานานขึ้น อาการข้างเคียงต่อสมรรถภาพทางเพศมีอุบัติการณ์ลดน้อยลงเมื่อระยะเวลาที่รักษาเนิ่นนานออกไป

### การรักษาอาการของต่อมลูกหมากทางด้วยวิธีการแพทย์

ในการศึกษา MTOPS เปรียบเทียบการใช้ฟีแนสเทอไรด์ 5 มิลลิกรัมต่อวัน (n=768), doxazosin 4 หรือ 8 มิลลิกรัมต่อวัน (n=756), การใช้ยาร่วมกันระหว่างฟีแนสเทอไรด์ 5 มิลลิกรัมต่อวัน กับ doxazosin 4 หรือ 8 มิลลิกรัมต่อวัน (n=786), และยาหลอก (n=737) ในการศึกษานี้ พบว่าความปลอดภัยและความทนต่อยาของการใช้ยาร่วมกันโดยทั่วไปจะเหมือนกับการใช้ยาแต่ละตัว อุตบัติการณ์ความผิดปกติของปริมาณน้ำสูกิจที่ขับออกมาในผู้ป่วยที่ใช้ยาร่วมกัน จะเท่ากับผลรวมของอุบัติการณ์ของการเกิดอาการข้างเคียงของการใช้ยาเดี่ยวๆ

### ข้อมูลระยะยาวอื่นๆ

ในการศึกษาแบบ placebo-controlled trial ระยะเวลา 7 ปี ในผู้ชายที่มีสุขภาพแข็งแรง 18,882 คน ซึ่งในจำนวนนี้คือ 9060 คน มีข้อมูลการทำ prostate needle biopsy เพื่อการวิเคราะห์ ตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ชายที่ได้รับ**โปรสการ์** 803 คน (18.4%) และ 1147 คน (24.4%)ในกลุ่มยาหลอก ในกลุ่มที่ได้รับ**โปรสการ์** พบมะเร็งต่อม

ลูกหมากวัด Gleason scores ระดับ 7-10 จากชิ้นเนื้อที่ตรวจ 280 คน (6.4%) เปรียบเทียบกับ 237 คน (5.1%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จากการศึกษาวิเคราะห์เพิ่มเติมแสดงให้เห็นว่าอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของมะเร็งต่อมลูกหมากระดับ 7-10 (high-grade prostate cancer) ที่พบในกลุ่มที่ได้รับ**โปรสการ์**นั้น อธิบายได้ว่าอาจเกิดจากความเอนเอียงของการตรวจอันมีสาเหตุมาจากผลของ**โปรสการ์**ต่อขนาดของต่อมลูกหมาก มะเร็งต่อมลูกหมากทุกรายที่พบในการศึกษานี้ ประมาณ 98% จัดเป็นชนิด intracapsular (clinical stage T1 หรือ T2) ณ เวลาที่ทำการวินิจฉัย ข้อมูล Gleason ระดับ 7-10 นี้ ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่ามีนัยสำคัญทางคลินิก

### มะเร็งเต้านม

ในระหว่าง 4-6 ปีของการศึกษา MTOPS ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกแบบ placebo and comparator-controlled ในผู้ชาย 3047 คน พบรายงานการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้ชายที่ได้รับยาฟินเนสเทอโรลด์จำนวน 4 ราย แต่ไม่พบในผู้ที่ไม่ได้รับยาฟินเนสเทอโรลด์ ในระหว่าง 4 ปี ของการศึกษา PLESS ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกแบบ placebo-controlled ในผู้ชาย 3040 คน พบรายงานการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้ชายที่ได้รับยาหลอกจำนวน 2 ราย แต่ไม่พบในผู้ที่ได้รับยาฟินเนสเทอโรลด์ ในระหว่าง 7 ปี ของการศึกษา Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกแบบ placebo-controlled ในผู้ชาย 18,882 คน พบรายงานการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้ชายที่ได้รับยาฟินเนสเทอโรลด์จำนวน 1 ราย และผู้ชายที่ได้รับยาหลอกจำนวน 1 ราย จากรายงานหลังจากยาออกสู่ท้องตลาด พบรายงานการเกิดมะเร็งเต้านมในเพศชายที่ใช้ยาฟินเนสเทอโรลด์ ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดถึงความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยาฟินเนสเทอโรลด์และมะเร็งเต้านมในเพศชาย

### ประสบการณ์การใช้ยาหลังยาออกสู่ท้องตลาด

อาการข้างเคียงที่พบเพิ่มขึ้นภายหลังยาออกสู่ตลาดจากการให้ยา**โปรสการ์** และ/หรือยาฟินเนสเทอโรลด์ในขนาดต่ำ เนื่องจากเป็นการรายงานด้วยความสมัครใจโดยไม่ทราบขนาดกลุ่มประชากรที่แน่นอน จึงไม่สามารถประเมินความถี่หรือความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยากับอาการข้างเคียงได้

*ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน:* อาการแพ้ยา เช่น คัน ลมพิษ และ angioedema (รวมถึงริมฝีปาก ลิ้น คอ และหน้าบวม)

*ความผิดปกติของจิตประสาท:* ซึมเศร้า มีความคิดที่จะฆ่าตัวตาย ภาวะความต้องการทางเพศลดลง ซึ่งอาการยังดำเนินอยู่หลังหยุดการรักษา

*ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม:* ความผิดปกติทางเพศสัมพันธ์ (ภาวะเสื่อมสมรรถภาพทางเพศและความผิดปกติของการหลั่งน้ำอสุจิ) ที่ยังดำเนินอยู่หลังหยุดการรักษา ปวดบริเวณลูกอัณฑะ ภาวะน้ำอสุจิมีเลือดปน หมันในเพศชาย และ/หรือคุณภาพน้ำอสุจิลดลง มีรายงานว่าคุณภาพน้ำอสุจิสามารถกลับสู่สภาวะปกติหรือดีขึ้นได้หลังหยุดยาฟินเนสเทอโรลด์

### การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

ควรตระหนักว่าระดับ PSA จะลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย**โปรสการ์** (ดูหัวข้อ ข้อควรระวัง)

ไม่พบความแตกต่างของค่าทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ placebo และผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย**โปรสการ์**

### **การใช้ยาเกินขนาด**

ไม่พบอาการอื่นไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา**โปรสการ์** 400 มิลลิกรัมครั้งเดียวหรือ 80 มิลลิกรัมต่อวัน (แบ่งให้วันละหลายครั้ง) เป็นเวลานาน 3 เดือน

ไม่มีการรักษาอย่างเฉพาะเจาะจงในกรณีที่ยา**โปรสการ์**เกินขนาด

#### **ขนาดบรรจุ**

ยาเม็ด**โปรสการ์** ประกอบด้วยฟีนสเทอไรด์ 5 มิลลิกรัม บรรจุในแผงบลิสเตอร์ กล่องละ 30 เม็ด

#### การเก็บยา

เก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30°C (86°F) และป้องกันแสง

หญิงมีครรภ์หรือมีโอกาสตั้งครรภ์ไม่ควรสัมผัสกับเม็ดยาที่บิ่นหรือแตก (ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้ ข้อควรระวัง: หญิงมีครรภ์ และความเสี่ยงของทารกเพศชายในครรภ์ถ้ามารดาได้รับฟีนสเทอไรด์)

นำส่งโดย

**บริษัท ออร์กานอน (ประเทศไทย) จำกัด**  
กรุงเทพฯ ประเทศไทย

**Tablets Trademark**

**PROSCAR®**

**(finasteride)**

PROSCAR (finasteride), a synthetic 4-azasteroid compound, is a specific inhibitor of Type II 5  $\alpha$ -reductase, an intracellular enzyme which metabolizes testosterone into the more potent androgen dihydrotestosterone (DHT). In benign prostatic hyperplasia (BPH), enlargement of the prostate gland is dependent upon the conversion of testosterone to DHT within the prostate. PROSCAR is highly effective in reducing circulating and intraprostatic DHT. Finasteride has no affinity for the androgen receptor.

In the PROSCAR Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS), the effect of therapy with PROSCAR on BPH-related urologic events (surgical intervention [e.g., transurethral resection of the prostate and prostatectomy] or acute urinary retention requiring catheterization) was assessed over a 4-year period in 3016 patients with moderate to severe symptoms of BPH. In this double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study, treatment with PROSCAR reduced the risk of total urologic events by 51% and was also associated with a marked and sustained regression in



prostate volume, and a sustained increase in maximum urinary flow rate and improvement in symptoms.

## INDICATIONS AND USAGE

PROSCAR is indicated for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) in men with an enlarged prostate to:

- Improve symptoms
- Reduce the risk of acute urinary retention
- Reduce the risk of the need for surgery including transurethral resection of the prostate (TURP) and prostatectomy

PROSCAR administered in combination with the alpha-blocker doxazosin is indicated to reduce the risk of symptomatic progression of BPH (a confirmed  $\geq 4$  point increase in AUA symptom score).

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dosage is one 5-mg tablet daily with or without food.

PROSCAR can be administered alone or in combination with the alpha-blocker doxazosin.

### DOSAGE IN RENAL INSUFFICIENCY

No adjustment in dosage is required in patients with varying degrees of renal insufficiency (creatinine clearances as low as 9 mL/min) as pharmacokinetic studies did not indicate any change in the disposition of finasteride.

### DOSAGE IN THE ELDERLY

No adjustment in dosage is required although pharmacokinetic studies indicated the elimination of finasteride is somewhat decreased in patients more than 70 years of age.

## CONTRAINDICATIONS

PROSCAR is not indicated for use in women or children.

PROSCAR is contraindicated in the following:

- Hypersensitivity to any component of this product.

- Pregnancy - Use in women when they are or may potentially be pregnant (see PRECAUTIONS: PREGNANCY and EXPOSURE TO FINASTERIDE - RISK TO MALE FETUS).

## PRECAUTIONS

### GENERAL

Patients with large residual urine volume and/or severely diminished urinary flow should be carefully monitored for obstructive uropathy.

### EFFECTS ON PSA AND PROSTATE CANCER DETECTION

No clinical benefit has yet been demonstrated in patients with prostate cancer treated with PROSCAR. Patients with BPH and elevated prostate-specific antigen (PSA) were monitored in controlled clinical studies with serial PSAs and prostate biopsies. In these BPH studies, PROSCAR did not appear to alter the rate of prostate cancer detection. The overall incidence of prostate cancer was not significantly different in patients treated with PROSCAR or placebo.

Digital rectal examinations as well as other evaluations for prostate cancer are recommended prior to initiating therapy with PROSCAR and periodically thereafter. Serum PSA is also used for prostate cancer detection. Generally, a baseline PSA >10 ng/mL (Hybritech) prompts further evaluation and consideration of biopsy; for PSA levels between 4 and 10 ng/mL, further evaluation is advisable. There is considerable overlap in PSA levels among men with and without prostate cancer. Therefore, in men with BPH, PSA values within the normal reference range do not rule out prostate cancer, regardless of treatment with PROSCAR. A baseline PSA <4 ng/mL does not exclude prostate cancer.

PROSCAR causes a decrease in serum PSA concentrations by approximately 50% in patients with BPH, even in the presence of prostate cancer. This decrease in serum PSA levels in patients with BPH treated with PROSCAR should be considered when evaluating PSA data and does not rule out concomitant prostate cancer. This decrease is predictable over the entire range of PSA values, although it may vary in individual patients. Analysis of PSA data from over 3000 patients in the 4-year, double-blind, placebo-controlled PROSCAR Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS) confirmed that in typical patients treated with PROSCAR for six months or more, PSA values

should be doubled for comparison with normal ranges in untreated men. This adjustment preserves the sensitivity and specificity of the PSA assay and maintains its ability to detect prostate cancer.

Any sustained increase in PSA levels of patients treated with finasteride should be carefully evaluated, including consideration of non-compliance to therapy with PROSCAR.

Percent free PSA (free to total PSA ratio) is not significantly decreased by PROSCAR. The ratio of free to total PSA remains constant even under the influence of PROSCAR. When percent free PSA is used as an aid in the detection of prostate cancer, no adjustment to its value is necessary.

## DRUG/LABORATORY TEST INTERACTIONS

### *EFFECT ON LEVELS OF PSA*

Serum PSA concentration is correlated with patient age and prostatic volume, and prostatic volume is correlated with patient age. When PSA laboratory determinations are evaluated, consideration should be given to the fact that PSA levels decrease in patients treated with PROSCAR. In most patients, a rapid decrease in PSA is seen within the first months of therapy, after which time PSA levels stabilize to a new baseline. The posttreatment baseline approximates half of the pre-treatment value. Therefore, in typical patients treated with PROSCAR for six months or more, PSA

values should be doubled for comparison to normal ranges in untreated men. For clinical interpretation, see PRECAUTIONS, EFFECTS ON PSA AND PROSTATE CANCER DETECTION.

### PREGNANCY

PROSCAR is contraindicated for use in women when they are or may potentially be pregnant (see CONTRAINDICATIONS).

Because of the ability of Type II 5 $\alpha$ -reductase inhibitors to inhibit conversion of testosterone to dihydrotestosterone, these drugs, including finasteride, may cause abnormalities of the external genitalia of a male fetus when administered to a pregnant woman.

### EXPOSURE TO FINASTERIDE - RISK TO MALE FETUS

Women should not handle crushed or broken tablets of PROSCAR when they are or may potentially be pregnant because of the possibility of absorption of finasteride and the subsequent potential risk to a male fetus (see PRECAUTIONS: PREGNANCY).

PROSCAR tablets are coated and will prevent contact with the active ingredient during normal handling, provided that the tablets have not been broken or crushed.

### NURSING MOTHERS

PROSCAR is not indicated for use in women.

It is not known whether finasteride is excreted in human milk.

### PEDIATRIC USE

PROSCAR is not indicated for use in children.

Safety and effectiveness in children have not been established.

## **DRUG INTERACTIONS**

No drug interactions of clinical importance have been identified. PROSCAR does not appear to affect significantly the cytochrome P450-linked drug metabolizing enzyme system. Compounds

which have been tested in man have included propranolol, digoxin, glyburide, warfarin, theophylline, and antipyrine and no clinically meaningful interactions were found.

#### OTHER CONCOMITANT THERAPY

Although specific interaction studies were not performed, in clinical studies PROSCAR was used concomitantly with ACE-inhibitors, acetaminophen, acetylsalicylic acid, alpha-blockers, beta-blockers, calcium channel blockers, cardiac nitrates, diuretics, H<sub>2</sub> antagonists, HMG-CoA reductase inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), quinolones, and benzodiazepines without evidence of clinically significant adverse interactions.

#### **SIDE EFFECTS**

PROSCAR is well tolerated.

In PLESS, 1524 patients treated with PROSCAR 5 mg daily and 1516 patients treated with placebo were evaluated for safety over a period of 4 years. 4.9% (74 patients) were discontinued from treatment due to side effects associated with PROSCAR compared with 3.3% (50 patients) treated with placebo. 3.7% (57 patients) treated with PROSCAR and 2.1% (32 patients) treated with placebo discontinued therapy as a result of side effects related to sexual function, which were the most frequently reported side effects.

The only clinical adverse reactions considered possibly, probably or definitely drug related by the investigator, for which the incidence on PROSCAR was  $\geq 1\%$  and greater than placebo over the 4 years of the study, were those related to sexual function, breast complaints and rash. In the first year of the study, impotence was reported in 8.1% of patients treated with PROSCAR vs. 3.7% of those treated with placebo; decreased libido was reported in 6.4 vs. 3.4%, and ejaculation disorder in 0.8 vs. 0.1%, respectively. In years 2-4 of the study, there was no significant difference between treatment groups in the incidences of these three effects. The cumulative incidences in years 2-4 were: impotence (5.1% on PROSCAR, 5.1% on placebo); decreased libido (2.6%, 2.6%); and ejaculation disorder (0.2%, 0.1%). In year 1, decreased volume of ejaculate was reported in 3.7 and 0.8% of patients on PROSCAR and placebo, respectively; in years 2-4 the cumulative incidence was 1.5% on PROSCAR and 0.5% on placebo. In year 1, breast enlargement (0.5%, 0.1%), breast tenderness (0.4%, 0.1%) and rash (0.5%, 0.2%) were also reported. In years 2-4 the cumulative incidences were: breast enlargement, (1.8%, 1.1%); breast tenderness, (0.7%, 0.3%); and rash (0.5%, 0.1%).

The adverse experience profile in the 1-year, placebo-controlled, Phase III studies and the 5-year extensions, including 853 patients treated for 5-6 years, was similar to that reported in years 2-4 in PLESS. There is no evidence of increased adverse experiences with increased duration of

treatment with PROSCAR. The incidence of new drug-related sexual adverse experiences decreased with duration of treatment.

### MEDICAL THERAPY OF PROSTATIC SYMPTOMS (MTOPS)

The MTOPS study compared finasteride 5 mg/day (n=768), doxazosin 4 or 8 mg/day (n=756), combination therapy of finasteride 5 mg/day and doxazosin 4 or 8 mg/day (n=786), and placebo (n=737). In this study, the safety and tolerability profile of the combination therapy was generally consistent with the profiles of the individual components. The incidence of ejaculation disorder in patients receiving combination therapy was comparable to the sum of incidences of this adverse experience for the two monotherapies.

### OTHER LONG-TERM DATA

In a 7-year placebo-controlled trial that enrolled 18,882 healthy men, of whom 9060 had prostate needle biopsy data available for analysis, prostate cancer was detected in 803 (18.4%) men receiving PROSCAR and 1147 (24.4%) men receiving placebo. In the PROSCAR group, 280 (6.4%) men had prostate cancer with Gleason scores of 7-10 detected on needle biopsy vs. 237 (5.1%) men in the placebo group. Additional analyses suggest that the increase in the prevalence of high-grade prostate cancer observed in the PROSCAR group may be explained by a detection bias due to the effect of PROSCAR on prostate volume. Of the total cases of prostate cancer diagnosed in this study, approximately 98% were classified as intracapsular (clinical stage T1 or T2) at diagnosis. The clinical significance of the Gleason 7-10 data is unknown.

### BREAST CANCER

During the 4- to 6-year placebo- and comparator-controlled MTOPS study that enrolled 3047 men, there were 4 cases of breast cancer in men treated with finasteride but no cases in men not treated with finasteride. During the 4-year, placebo-controlled PLESS study that enrolled 3040 men, there were 2 cases of breast cancer in placebo-treated men but no cases in men treated with finasteride. During the 7-year placebo-controlled Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) that enrolled 18,882 men, there was 1 case of breast cancer in men treated with finasteride, and 1 case of breast cancer in men treated with placebo. There have been postmarketing reports of male breast cancer with the use of finasteride. The relationship between long-term use of finasteride and male breast neoplasia is currently unknown.

### POSTMARKETING EXPERIENCE

The following additional adverse effects have been reported in postmarketing experience with PROSCAR and/or finasteride at lower doses. Because these reactions are reported voluntarily

from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate the frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

*Immune system disorders:* hypersensitivity reactions such as pruritus, urticaria and angioedema (including swelling of the lips, tongue, throat, and face)

*Psychiatric disorders:* depression; suicidal ideation; decreased libido that continued after discontinuation of treatment

*Reproductive system and breast disorders:* sexual dysfunction (erectile dysfunction and ejaculation disorders) that continued after discontinuation treatment; testicular pain; hematospermia; male

infertility and/or poor seminal quality. Normalization or improvement of seminal quality has been reported after discontinuation of finasteride.

### LABORATORY TEST FINDINGS

When PSA laboratory determinations are evaluated, consideration should be given to the fact that PSA levels are decreased in patients treated with PROSCAR (see PRECAUTIONS).

No other difference in standard laboratory parameters was observed between patients treated with placebo or PROSCAR.

### **OVERDOSAGE**

Patients have received single doses of PROSCAR up to 400 mg and multiple doses of PROSCAR up to 80 mg/day for three months without adverse effects.

No specific treatment of overdosage with PROSCAR is recommended.

### **AVAILABILITY**

PROSCAR tablets, each containing 5 mg finasteride, are supplied in packs of 30's.

### STORAGE AND HANDLING

Store below 30°C (86°F) and protect from light.

Women should not handle crushed or broken tablets of PROSCAR when they are or may potentially be pregnant (see CONTRAINDICATIONS, PRECAUTIONS: PREGNANCY, and EXPOSURE TO FINASTERIDE - RISK TO MALE FETUS).

Imported by **ORGANON (THAILAND) LTD.**  
Bangkok, Thailand