

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Finagen, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 5 mg finasterydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 97,58 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Jasnoniebieskie, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Finagen jest wskazany w leczeniu i kontroli objawowego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) u mężczyzn z powiększeniem gruczołu krokowego w celu:

- wywołania regresji powiększonego gruczołu krokowego, poprawienia przepływu moczu i złagodzenia objawów związanych z BPH.
- zmniejszenia ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu i konieczności zabiegu chirurgicznego, w tym przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (ang. Transurethral Resection of the Prostate, TURP) i prostatektomii.

Tabletki Finagen są przeznaczone do podawania wyłącznie u chorych z powiększeniem gruczołu krokowego (objętość gruczołu krokowego około 40 ml).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki w dawce 5 mg na dobę, przyjmowana niezależnie od posiłków. Nawet, jeśli u pacjenta po krótkim okresie leczenia finasterydem nastąpi poprawa kliniczna, aby właściwie ocenić skuteczność leczenia, produkt Finagen należy stosować przez co najmniej 6 miesięcy. Produkt leczniczy Finagen może być podawany sam lub w połączeniu z alfa-blokerem doksazosyną (patrz punkt 5.1 "Właściwości farmakodynamiczne").

Dawkowanie w niewydolności wątroby

Brak danych dotyczących stosowania produktu Finagen u osób z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie w niewydolności nerek

Nie jest konieczne dostosowane dawki u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek (klirens kreatyniny zmniejszony do jedynie 9 ml/min), w badaniach farmakokinetycznych nie stwierdzono,

aby niewydolność nerek wpływała na eliminację finasterydu. Finasteryd nie był testowany u pacjentów poddawanych hemodializie.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne, choć w badaniach farmakokinetycznych stwierdzono nieznaczne zmniejszenie eliminacji finasterydu u pacjentów w wieku powyżej 70 lat (patrz punkt 5.2).

Populacja pediatryczna

Finagen nie jest wskazany do stosowania u dzieci.
Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci nie zostały ustalone.

Sposób podania

Wyłącznie do stosowania doustnego.

Tabletkę należy połykać w całości i nie należy jej dzielić ani kruszyć (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Finagen nie jest wskazany u kobiet (patrz punkt 4.4, 4.6 i 6.6) i dzieci.

Finasteryd jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża - nie stosować u kobiet, gdy są one lub mogą być w ciąży (patrz 4.6 Ciąża i karmienie piersią, ekspozycja na finasteryd - ryzyko dla płodu płci męskiej).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne:

Pacjentów z dużą objętością zalegającego moczu i (lub) znacznie zmniejszonym przepływem moczu należy starannie monitorować, aby uniknąć powikłań w postaci uropatii zaporowej.

U pacjentów leczonych finasterydem należy rozważyć konsultację z urologiem. Należy rozważyć zabieg operacyjny jako opcję.

Wpływ na swoisty antygen gruczołu krokowego (PSA) i wykrywalność raka gruczołu krokowego

Dotychczas nie wykazano korzyści klinicznych wynikających z leczenia finasterydem w dawce 5 mg, pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Pacjenci z łagodnym przerostem gruczołu krokowego (BPH) i podwyższonym poziomem swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA - *ang. prostate specific antigen*) w surowicy byli monitorowani w kontrolowanych badaniach klinicznych poprzez cykliczne oznaczanie stężenia PSA i biopsję prostaty . W badaniach tych, finasteryd w dawce 5 mg nie zmienił tempa wykrywania raka prostaty, a całkowita częstość występowania raka prostaty nie różniła się istotnie u pacjentów otrzymujących finasteryd w dawce 5 mg lub placebo.

Przed rozpoczęciem leczenia finasterydem w dawce 5 mg i okresowo w czasie leczenia zaleca się przeprowadzać badanie palpacyjne *per rectum*, a także inne badania, takie jak oznaczenie stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA) w surowicy, aby wykluczyć raka gruczołu krokowego. Ogólnie poziom wyjściowy PSA > 10 ng / ml (Hybritech) skłania do dalszej oceny i rozważenia biopsji, a dla poziomu PSA pomiędzy 4 a 10 ng / ml, zaleca się dalszą ocenę. Stężenie PSA u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego mogą się w znacznym stopniu pokrywać ze stężeniem PSA u mężczyzn bez raka gruczołu krokowego. Dlatego u mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego wartości PSA mieszczące się w zakresie wartości prawidłowych nie wykluczają raka gruczołu krokowego, niezależnie od leczenia finasterydem w dawce 5 mg. Wyjściowy poziom PSA < 4 ng/ml nie wyklucza raka prostaty

Finasteryd w dawce 5 mg powoduje zmniejszenie stężenia PSA w surowicy o około 50% u pacjentów z BPH, a nawet w przypadku raka gruczołu krokowego. Należy wziąć to pod uwagę przy ocenie

wartości PSA w surowicy pacjentów z BPH leczonych finasterydem w dawce 5 mg, ponieważ nie wyklucza to jednoczesnego występowania raka gruczołu krokowego. Takiego zmniejszenia stężenia można oczekiwać niezależnie od wartości PSA, chociaż mogą występować różnice międzypersonalne. Analiza danych poziomu wyjściowego PSA u ponad 3000 pacjentów w trwającym 4 lata, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu finasterydu długoterminowym badaniu skuteczności i bezpieczeństwa (PLESS) potwierdziła, że u typowych pacjentów leczonych finasterydem w dawce 5 mg przez 6 miesięcy lub dłużej, wartości stężeń PSA należy pomnożyć przez dwa, aby porównać je z prawidłowym zakresem wartości u mężczyzn nieleczonych finasterydem. Taka korekta pozwala na zachowanie czułości i swoistości testu PSA, a także wykrywalności raka gruczołu krokowego.

Każde utrzymujące się zwiększenie PSA u pacjentów leczonych finasterydem w dawce 5 mg należy dokładnie ocenić z uwzględnieniem możliwości niestosowania się pacjenta do zaleceń dotyczących leczenia finasterydem w dawce 5 mg. Odsetek wolnego PSA (stosunek wolnego do całkowitego PSA) nie zmniejsza się istotnie pod wpływem finasterydu w dawce 5 mg. Jeżeli odsetek wolnego PSA jest stosowany pomocniczo do wykrywania raka gruczołu krokowego, nie ma konieczności korygowania jego wartości.

Zmiany nastroju i depresja

U pacjentów przyjmujących finasteryd w dawce wynoszącej 5 mg zgłaszano zmiany nastroju, nastrój depresyjny, depresję oraz rzadziej myśli samobójcze. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów psychicznych i w przypadku ich wystąpienia należy zalecić pacjentowi zasięgnięcie porady u lekarza.

Interakcje lekowe / w zakresie badań laboratoryjnych

Wpływ na poziom PSA

Stężenie poziomu PSA w surowicy koreluje z wiekiem pacjenta i objętością gruczołu krokowego, a objętość gruczołu krokowego jest skorelowana z wiekiem pacjenta. Przy ocenie oznaczeń laboratoryjnych PSA, należy zwrócić uwagę na fakt, że poziom PSA ulega obniżeniu u pacjentów otrzymujących finasteryd w dawce 5 mg. U większości pacjentów, szybki spadek poziomu wyjściowego PSA jest obserwowany w ciągu pierwszych miesięcy leczenia, następnie stężenie PSA stabilizuje się na nowym poziomie. Poziom po leczeniu stanowi około połowy wartości sprzed leczenia. Dlatego, u typowych pacjentów leczonych finasterydem w dawce 5 mg przez okres sześciu miesięcy lub dłużej, wartości PSA należy podwoić dla porównania w stosunku do prawidłowych zakresów u nieleczonych mężczyzn. Dla interpretacji klinicznej patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, wpływ na PSA i wykrywania raka.

Rak piersi u mężczyzn

Podczas badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki występowania raka piersi u mężczyzn leczonych finasterydem w dawce 5 mg. Należy poinformować pacjenta o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia zmian w obrębie piersi, takich jak: guzy, ból, ginekomastia, wydzielina z sutka.

Populacja pediatryczna

Finasteryd nie jest wskazany do stosowania u dzieci.
Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci nie zostały ustalone.

Niewydolność wątroby

Nie badano wpływu niewydolności wątroby na farmakokinetykę finasterydu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ poziom finasterydu w osoczu u tych pacjentów może być podwyższony (patrz punkt 4.2).

Laktoza

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi. Finasteryd jest metabolizowany głównie przez układ enzymatyczny cytochromu P450 3A4, ale nie wpływa znacząco na jego aktywność. Chociaż ryzyko wpływu finasterydu na farmakokinetykę innych leków oceniane jest jako niewielkie, to jest prawdopodobne, że inhibitory i induktory cytochromu P450 3A4 mogą mieć wpływ na stężenie poziom finasterydu w osoczu. Jednakże na podstawie ustalonych marginesów bezpieczeństwa, jakiegokolwiek jego zwiększenie spowodowane jednoczesnym stosowaniem tych inhibitorów jest mało prawdopodobne, aby miało znaczenie kliniczne. Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji finasterydu z następującymi produktami leczniczymi stosowanymi u mężczyzn: propranololem, digoksyną, glibenklamidem, warfaryną, teofiliną i fenazonem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Finasteryd jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet, które są lub mogą być w ciąży (patrz 4.3).

Podobnie jak inne inhibitory 5- α reduktazy typu II (w tym finasteryd) hamuje przemianę testosteronu w dihydrotestosteron i stosowany u kobiet w ciąży może powodować wady zewnętrznych narządów płciowych u płodów męskich (patrz punkt 4.3, 5.3 i 6.6).

Ekspozycja na poziom finasterydu w osoczu - ryzyko dla płodu płci męskiej

Kobiety nie powinny dotykać pokruszonych lub przełamanych tabletek finasterydu, gdy są one lub mogą być w ciąży, ze względu na możliwość wchłaniania finasterydu i późniejsze potencjalne ryzyko dla płodu płci męskiej (patrz 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację, ciąża). Tabletki finasterydu są powlekane w celu zapobieżenia kontaktowi z substancją czynną podczas normalnego użytkowania, pod warunkiem, że tabletki nie zostały uszkodzone lub pokruszone.

Niewielkie ilości finasterydu stwierdzano w nasieniu mężczyzn przyjmujących finasteryd 5 mg na dobę. Nie wiadomo, czy może to mieć niekorzystny wpływ na płód męski, jeśli kobieta w ciąży jest narażona na kontakt z nasieniem pacjenta leczonego finasterydem. Jeśli partnerka seksualna pacjenta jest lub może być w ciąży, pacjentowi zaleca się, aby zminimalizował narażenie jej na kontakt z nasieniem (patrz punkty 5.2 i 5.3).

Karmienie piersią

Finagen nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Nie wiadomo czy finasteryd przenika do mleka kobiecego.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak jest danych wskazujących na wpływ finasterydu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.7 Działania niepożądane

Najczęstszymi objawami niepożądanymi są impotencja i zmniejszenie libido. Objawy te występują zwykle na początku leczenia i u większości pacjentów ustępują w trakcie dalszego leczenia.

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i / lub po wprowadzeniu do obrotu są wymienione w tabeli poniżej.

Częstość występowania niepożądanych reakcji jest określona w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$) często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$) bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu do obrotu nie może być określona, ponieważ dane te pochodzą z raportów spontanicznych.

Klasyfikacja organów i narządów	Częstotliwość: działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Nieznana</i> : reakcje nadwrażliwości takie jak obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk warg, języka, gardła i twarzy)
Zaburzenia psychiczne	<i>Często</i> : zmniejszenie libido <i>Nieznana</i> : depresja, spadek libido również po zakończeniu leczenia
Zaburzenia serca	<i>Nieznana</i> : kołatanie serca
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Nieznana</i> : wzrost aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Niezbýt często</i> : wysypka <i>Nieznane</i> : świąd, pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>Często</i> : impotencja <i>Niezbýt często</i> : zaburzenia wytrysku, tkliwość piersi, powiększenie piersi <i>Bardzo rzadko</i> : wydzielina z piersi, guzki piersi wymagające usunięcia chirurgicznego u niektórych pacjentów <i>Nieznana</i> : ból jąder, zaburzenia erekcji również po zakończeniu leczenia, niepłodność męska i/lub obniżona jakość nasienia*
Badania diagnostyczne	<i>Często</i> : obniżenie objętości ejakulatu

Ponadto w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane: raka piersi u mężczyzn (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

* Obserwowano normalizację lub poprawę jakości nasienia po zaprzestaniu leczenia .

Leczenie Objawów Prostaty (MTOPS - ang. Medical Therapy of Prostate Symptoms)

W badaniu MTOPS porównywano w dawce 5 mg / dobę (n = 768) doksazosynę w dawce 4 lub 8 mg / dobę (n = 756) terapię skojarzoną w dawce 5 mg / dobę doksazosyną w dawce 4 lub 8 mg / dobę (n = 786) i placebo (n = 737). Bezpieczeństwo i profil tolerancji leczenia skojarzonego był zasadniczo zgodny z profilami poszczególnych pojedynczych leków. Częstość występowania zaburzeń wytrysku u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną była porównywalna do sumy przypadków tego działania niepożądanego dwóch monoterapii.

Badania laboratoryjne:

Oceniając wyniki laboratoryjnych oznaczeń PSA należy pamiętać, że generalnie u chorych leczonych finasterydem stężenia PSA są zmniejszone (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Inne wyniki odległe

W trwającym 7 lat badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 18 882 zdrowych mężczyzn, spośród których 9060 uzyskano wyniki biopsji gruczołu krokowego nadające się do analizy, raka gruczołu krokowego stwierdzono u 803 (18,4%) mężczyzn leczonych finasterydem i u 1147 (24,4%) mężczyzn przyjmujących placebo. W grupie pacjentów leczonych finasterydem 280 (6,4%) mężczyzn miało raka gruczołu krokowego z 7 do 10 punktami w skali Gleasona, wykrytego w biopsji, w porównaniu z 237 (5,1%) mężczyznami w grupie placebo. Dodatkowe analizy wskazują, że obserwowane w grupie

stosującej finasteryd w dawce mg 5, zwiększenie występowania wysokozróżnicowanego raka może być wyjaśnione przez wpływ na wykrywanie związane z wpływem finasterydu w dawce 5 mg na objętość gruczołu krokowego. 98% spośród wszystkich przypadków raka gruczołu krokowego zdiagnozowanych w tym badaniu zostało sklasyfikowanych jako rak wewnątrztorbkowy (stopień kliniczny T1 lub T2) w momencie diagnozy. Kliniczne znaczenie wyniku 7 – 10 punktów w skali Gleasona nie jest znane.

Rak piersi

W trwającym 4 6 lat badaniu porównawczym kontrolowanym placebo (MTOPS), w którym uczestniczyło 3.047 mężczyzn, stwierdzono cztery przypadki raka piersi u mężczyzn leczonych finasterydem i żadnego u mężczyzn nie leczonych finasterydem . Podczas 4-letniego, kontrolowanego placebo badania PLESS, które obejmowało 3040 mężczyzn, wykryto dwa przypadki raka piersi u mężczyzn leczonych placebo, ale nie stwierdzono żadnego przypadku raka piersi u mężczyzn przyjmujących finasteryd . Podczas 7-letniego, kontrolowanego placebo badania "Prostate Cancer Prevention Trial" (PCPT), w którym uczestniczyło 18.882 mężczyzn, stwierdzono jeden przypadek raka piersi u mężczyzn leczonych finasterydem i jeden przypadek raka piersi u mężczyzn, u których stosowano placebo. Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki raka piersi u mężczyzn stosujących finasteryd (patrz punkt 4.4). Nie jest obecnie znany związek między długotrwałym stosowaniem finasterydu i rakiem piersi u mężczyzn.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów, którzy otrzymywali pojedyncze dawki finasterydu do 400 mg na dobę lub dawki wielokrotne do 80 mg na dobę podawane przez 3 miesiące, nie stwierdzono występowania działań niepożądanych.

Brak jest specyficznego postępowania zalecanego po przedawkowaniu finasterydu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor 5 alfa-reduktazy testosteronu.

Kod ATC: G04CB01

Mechanizm działania

Finasteryd jest syntetycznym 4-azasteroidem, kompetycyjnym swoistym inhibitorem enzymu wewnątrzkomórkowego 5 alfa-reduktazy typu II. Enzym ten przekształca testosteron w silniejszy androgen dihydrotestosteron (ang. Dihydrotestosterone, DHT). Prawidłowa funkcja i rozrost tkanki gruczołu krokowego zależą od przekształcenia testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT). Finasteryd nie wykazuje powinowactwa do receptorów androgenowych.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych wykazano szybkie zmniejszenie stężenia DHT w surowicy o 70% prowadzi do zmniejszenia objętości gruczołu krokowego. Po 3 miesiącach objętość gruczołu krokowego zmniejszyła się o około 20% i proces ten postępował, osiągając 27% po upływie 3 lat. Ponadto

obniżenie o około 50% PSA od wartości wyjściowych wskazuje na zmniejszenie wzrostu komórek nabłonka prostaty. Supresja poziomu DHT oraz regresja hiperplastycznego gruczołu krokowego i związane z tym obniżenie poziomu PSA, utrzymywały się w badaniach do czterech lat. W badaniach tych, poziom testosteronu w obiegu zwiększony był o około 10% - 20%, ale mieścił się w fizjologicznych granicach. Zauważalne zmniejszenie występuje w okolicy około cewkowej otaczającej bezpośrednio cewkę moczową. W badaniach urodynamicznych potwierdzono znaczące zmniejszenie napięcia mięśnia wypieracza pęcherza moczowego w wyniku zmniejszenia niedrożności dróg moczowych.

Po kilku tygodniach stosowania finasterydu odnotowano znaczne zwiększenie maksymalnego cewkowego przepływu moczu oraz złagodzenie objawów niedrożności w porównaniu ze stanem początkowym. Różnice w porównaniu z placebo udokumentowano odpowiednio po 4 i 7 miesiącach leczenia.

Wszystkie parametry skuteczności nie zmieniały się w okresie trzech lat obserwacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Wpływ 4-letniego leczenia finasterydem na częstość występowania ostrego zatrzymania moczu, konieczności leczenia operacyjnego, wskaźnik zaawansowania objawów i objętość gruczołu krokowego:

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego, z powiększeniem gruczołu krokowego stwierdzanym w badaniu palpacyjnym *per rectum* i małą zalegającą objętością moczu, finasteryd, zmniejszał częstość występowania ostrego zatrzymania moczu z 7/100 do 3/100 w ciągu 4 lat i konieczność leczenia operacyjnego (przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP) lub prostatektomii) z 10/100 do 5/100. Zmniejszenie tych wskaźników wiązało się z 2-punktową poprawą w skali objawów QUASI-AUA (zakres 0-34), utrzymującym się zmniejszeniem objętości gruczołu krokowego o około 20% oraz utrzymującym się zwiększeniem szybkości przepływu moczu.

Finasteryd w dawce 5 mg na dobę był początkowo oceniany w badaniu *per rectum* u pacjentów z objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego (BPH) oraz hiperplazji gruczołu krokowego w dwóch badaniach III fazy z randomizacją, kontrolowanych placebo, z podwójnie ślepą próbą, trwających 1 rok i ich fazą otwartą rozszerzoną o 5 lat. Spośród 536 pacjentów randomizowanych początkowo do grupy stosującej finasteryd w dawce 5 mg na dobę, 234 ukończyło dodatkowy 5-letni okres stosowania i byli dostępni do oceny. Punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były: szczytowa szybkość wypływu moczu, objętość gruczołu krokowego oraz wynik oceny objawów.

Finasteryd oceniano również w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym kontrolowanym placebo Długoterminowym Badaniu Skuteczności i Bezpieczeństwa (PLESS) trwającym 4 lata. W badaniu tym oceniano efekty stosowania finasterydu w dawce 5 mg na dobę, na objawy BPH oraz związane z nim zdarzenia urologiczne (zabieg chirurgiczny [np. przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego i prostatektomia] lub ostre zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania).

3040 pacjentów w wieku 45-78 lat, z umiarkowanymi do ciężkich objawami BPH i hiperplazji gruczołu krokowego, zdiagnozowanych w badaniu *per rectum*, zostało randomizowanych (1524 do grupy stosującej finasteryd i 1516 do grupy stosującej placebo), a 3016 zostało poddanych ocenie pod kątem skuteczności. 1883 pacjentów ukończyło 4 rok badania (1000 w grupie stosującej finasteryd i 883 w grupie placebo). Oceniano również szczytową szybkość wypływu moczu oraz objętość gruczołu krokowego.

WPLYW NA OSTRE ZATRZYMANIE MOCZU I KONIECZNOŚĆ ZABIEGU OPERACYJNEGO

W badaniu PLESS, 13,2% pacjentów stosujących placebo i 6,6% pacjentów leczonych finasterydem wymaga zabiegu operacyjnego lub wystąpiło u nich ostre zatrzymanie moczu, co stanowi 51% redukcję ryzyka zabiegu chirurgicznego lub ostrego zatrzymania moczu w ciągu 4 lat. Finasteryd

zmniejszył ryzyko operacji o 55% (10,1% w grupie placebo w porównaniu z 4,6% dla grupy stosującej finasteryd), a ryzyko ostrego zatrzymania moczu o 57% (6,6% w grupie placebo w porównaniu z 2,8% z grupą leczoną finasterydem). Redukcja ryzyka względnego w obu grupach było jasna w pierwszej ocenie (po 4 miesiącach) utrzymywała się przez cały okres 4 lat badania.

WPLYW NA WYSTĘPOWANIE OBJAWÓW

W dwóch trwających 1 rok badaniach III fazy, od drugiego tygodnia leczenia obserwowano spadek średniej wszystkich objawów. Przeciętny wynik objawów był widziany od drugiego tygodnia leczenia. Znaczącą poprawę w zakresie objawów w odniesieniu do placebo obserwowano w 7 i 10 miesiącu. Ogólnie, co najmniej 6 miesięcy było wymagane, aby ocenić czy zdołano uzyskać korzystną odpowiedź w zakresie ustąpienia objawów, pomimo że u niektórych pacjentów obserwowano wczesną poprawę. Poprawa objawów BPH utrzymywała się w ciągu pierwszego roku oraz przez dodatkowe 5 lat przedłużenia badań.

Pacjenci uczestniczący w trwającym 4 lata badaniu PLESS, mieli na początku badania objawy umiarkowane do ciężkich (średnio 15 punktów w skali 0 - 34 punktów). U pacjentów, którzy stosowali leczenie finasterydem przez cały 4-letni okres badania, nastąpiła poprawa w zakresie występowania objawów o 3,3 punktu w porównaniu do pacjentów z grupy stosującej placebo, u których poprawa wyniosła 1,3 punktu ($p < 0,001$). Po 1 roku nastąpiła wyraźna poprawa w występowaniu objawów u pacjentów stosujących finasteryd i utrzymywała się ona do 4 roku. U pacjentów stosujących placebo następowała poprawa w zakresie występowania objawów w ciągu pierwszego roku leczenia, ale w dalszym przebiegu następowało pogorszenie. Pacjenci, którzy przy włączeniu do badania mieli objawy umiarkowane do ciężkich prezentowali tendencję do ich poprawy w przebiegu badania.

WPLYW NA SZCZYTOWĄ SZYBKOŚĆ WYPŁYWU MOCZU

W obydwu trwających rok badaniach III fazy w drugim tygodniu leczenia nastąpiło wyraźne, w stosunku do stanu wyjściowego, zwiększenie szybkości wypływu moczu. W porównaniu z placebo, w miesiącach 4 i 7 obserwowano znaczny wzrost szczytowej szybkości wypływu moczu. Efekt ten utrzymywał się w ciągu pierwszego roku oraz przez kolejne 5 lat przedłużenia badań.

W czwartym miesiącu w badaniu PLESS obserwowano wyraźne zróżnicowanie szczytowej szybkości wypływu moczu, bardziej korzystne w grupie stosującej finasteryd, które utrzymywało się przez cały okres badania trwający 4 lata. Średnia szczytowa szybkość wypływu moczu na początku badania wynosiła w obu badanych grupach 11 ml/sek. U pacjentów, którzy w trakcie trwania badania mieli wartości wypływu podlegające ocenie, finasteryd w porównaniu do placebo zwiększał szczytową szybkość wypływu odpowiednio o 1,9 ml/s i 0,2 ml/s.

WPLYW NA OBJĘTOŚĆ GRUCZOŁU KROKOWEGO

W dwóch, trwających 1 rok, badaniach II fazy, średnia objętość gruczołu krokowego wynosiła na początku badania się od 40 do 50 ml. W obu badaniach objętość gruczołu krokowego zmniejszyła się znacząco w porównaniu z wartością wyjściową oraz w trakcie pierwszej oceny dla grupy placebo w 3 miesiącu). Efekt ten utrzymywał się w ciągu pierwszego roku oraz przez kolejne 5 lat przedłużenia badań.

W trwającym 4 lata badaniu PLESS, objętość gruczołu krokowego była określona za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) w podgrupie pacjentów ($n = 284$). U pacjentów leczonych finasterydem objętość gruczołu krokowego, w porównaniu z wartością wyjściową i z grupą placebo, uległa zmniejszeniu przez okres 4 lat. W podgrupie pacjentów badanych za pomocą MRI, którzy stosowali leczenie przez cały okres badania, finasteryd obniżył objętość gruczołu krokowego o 17,9% (z wartości wyjściowej 55,9 cm³ do 45,8 cm³ po 4 latach), w porównaniu ze zwiększeniem objętości gruczołu krokowego w grupie placebo o 14,1% (z wartości wyjściowej 51,3 cm³ do 58,5 cm³) ($p < 0,001$).

OBJĘTOŚĆ GRUCZOŁU KROKOWEGO JAKO CZYNNIK PROGNOSTYCZNY ODPOWIEDZI NA LECZENIE

W metaanalizie łączącej dane obejmujące jeden rok, pochodących z siedmiu podwójnie zaślepionych, podobnie zaprojektowanych badań, w tym obejmujących 4491 pacjentów z objawowym BPH, wykazano, że u pacjentów leczonych finasterydem, poprawa w zakresie ciężkości objawów oraz poprawa szczytowej szybkości wypływu moczu, była większa u pacjentów z hiperplazją gruczołu krokowego na początku badania (średnio 40 cm³ lub więcej).

LECZENIE KLINICZNE OBJAWÓW ŁAGODNEGO PRZEROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO

Badanie MTOPS, w którym wzięło udział 3047 mężczyzn z objawowym BPH, przydzielonych w sposób losowy do grup leczonych finasterydem w dawce 5 mg na dobę, doksazosyną w dawce 4 lub 8 mg na dobę, terapią skojarzoną finasterydem w dawce 5 mg na dobę i doksazosyną w dawce 4 lub 8 mg na dobę oraz placebo trwało przez 4 do 6 lat. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do progresji BPH, określonej, jako potwierdzony względem wartości wyjściowej wzrost równy 4 punktom na skali objawów, ostre zatrzymanie moczu, związana z BPH niewydolność nerek, nawracające zakażenia układu moczowego, nietrzymanie moczu lub posocznica rozwijająca się na tle zakażenia układu moczowego (urosepsa). Leczenie finasterydem, doksazosyną lub terapią skojarzoną spowodowało znaczące w porównaniu z placebo, obniżenie ryzyka progresji BPH odpowiednio o około 34, 39 i 67%. Większość zdarzeń (274) z 351 obejmujących progresję choroby zostało potwierdzonych wzrostem wyniku wg skali objawów równym 4 punktom. Ryzyko progresji objawów w przypadku leczenia finasterydem, doksazosyną i terapią skojarzoną, uległo obniżeniu w porównaniu do placebo odpowiednio o około 30, 46 i 64%. Przypadki ostrego zatrzymania moczu stanowiły 41 spośród 351 zdarzeń progresji; ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu zmniejszyło się dla finasterydu, doksazosyny i terapii skojarzonej, w porównaniu z placebo o odpowiednio 67, 31 i 79%. Tylko w grupach, w których stosowano finasteryd i terapię skojarzoną, wyniki różniły się znacząco w porównaniu z grupą, w której stosowano placebo.

DODATKOWE BADANIA KLINICZNE

Efekt urodynamiczny finasterydu w leczeniu niedrożności dróg moczowych spowodowanej BPH, był oceniany przy zastosowaniu technik inwazyjnych w 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, w którym uczestniczyło 36 pacjentów z łagodnymi do ciężkich objawami zwężenia dróg moczowych i szczytową szybkością wypływu moczu poniżej 15 ml/s. U pacjentów leczonych finasterydem w dawce 5 mg na dobę, wykazano poprawę niedrożności potwierdzoną znaczną poprawą ciśnienia wypieracza moczu oraz wzrostem średniej szybkości wypływu moczu, w porównaniu z pacjentami, u których stosowano placebo.

W trwającym rok podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 20 mężczyzn, oceniano za pomocą MRI wpływ finasterydu na objętości obwodowych i okołocewkowych obszarów gruczołu krokowego. W przeciwieństwie do grupy leczonej placebo, u pacjentów stosujących finasteryd doszło do znaczącego zmniejszenia [11,5 ± 3,2 cm³ (SD)] całkowitej objętości gruczołu, głównie w wyniku zmniejszenia wielkości obszaru okołocewkowego [6,2 ± 3 cm³]. Uważa się, że zmniejszenie odpływu moczu zależy głównie od okoliczności okołocewkowej, dlatego zmniejszenie jej wielkości powoduje korzystną klinicznie odpowiedź u tych pacjentów.

Informacje z zakończonego niedawno 7-letniego kontrolowanego placebo badania, w którym uczestniczyło 18.882 mężczyzn w wieku ≥ 55 lat z prawidłowym wynikiem badania per rectum i PSA ≤ 3,0 ng / ml może być istotne dla mężczyzn leczonych obecnie finasterydem z powodu BPH. Na koniec badania dostępne były dane z biopsji cienkoigłowej gruczołu krokowego od 9060 mężczyzn. U mężczyzn leczonych finasterydem wykryto 803 (18,4%) przypadki raka gruczołu krokowego w porównaniu z 1147 (24,4%) przypadkami wykrytymi u pacjentów leczonych placebo (patrz również punkt 4.8 Działania niepożądane, inne dane długoterminowe). Finasteryd nie jest wskazany w celu zmniejszania wystąpienia raka gruczołu krokowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność finasterydu wynosi około 80% w stosunku do dożyłnej dawki referencyjnej. Maksymalne stężenie finasterydu w osoczu występuje w ciągu dwóch godzin po podaniu, a wchłanianie występuje w ciągu 6 do 8 godzin. Spożywanie posiłków nie ma wpływu na biodostępność.

Dystrybucja

Finasteryd wiąże się z białkami w około 93%.

Klirens osoczowy i objętość dystrybucji wynoszą odpowiednio około 165 ml/min (70-279 ml/min) i 76 litrów (44-96 litrów). Po podaniu dawek wielokrotnych występuje kumulacja małych ilości finasterydu. Po podaniu dawki dobowej 5 mg, najmniejsze stężenie finasterydu w stanie stacjonarym wynosiło od 8 do 10 ng/ml i utrzymywało się na stałym poziomie.

Metabolizm

Finasteryd jest metabolizowany w wątrobie. Finasteryd nie wykazuje znaczącego wpływu na układ enzymatyczny cytochromu P450.

Zidentyfikowano dwa metabolity słabo hamujące aktywność 5-alfa-reduktazy testosteronu.

Eliminacja

Okres półtrwania finasterydu w osoczu wynosi średnio 6 godzin (od 4 do 12 godzin; u mężczyzn w wieku >70 lat średni półokres trwania w osoczu wynosi 8 godzin (zakres od 6 do 15 godzin). Po doustnym podaniu finasterydu znakowanego radioaktywnie około 39% (32-46%) dawki całkowitej było wydalane w moczu w postaci metabolitów. Nie stwierdzono w moczu finasterydu w postaci niezmięnionej, a średnio 57% (51-64%) dawki całkowitej było wydalane z kałem.

Nie zaobserwowano różnic w eliminacji finasterydu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny w zakresie 9ml/min. – 55 ml/min. (patrz punkt 4.2). Stopień wiązania z białkami również nie różnił się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Część metabolitów, które normalnie są wydalane przez nerki była wydalana z kałem. Uważa się, że wydalanie metabolitów z kałem wzrasta proporcjonalnie do spadku wydalania z moczem. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u niedializowanych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Wykazano, że finasteryd przenika przez barierę krew-mózg. Niewielkie ilości finasterydu stwierdzono w nasieniu leczonych pacjentów. W dwóch badaniach z udziałem zdrowych ochotników (n=69) otrzymujących finasteryd w dawce 5 mg na dobę przez 6 do 24 tygodnie stężenia finasterydu w nasieniu wahały się od wartości nieoznaczalnych (<0,1 ng/ml) do 10,54 ng/ml. We wcześniejszym badaniu, w którym wykonywano test o mniejszej czułości, stężenia finasterydu w nasieniu 16 pacjentów przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg na dobę wahały się od wartości nieoznaczalnych (<0,1 ng/ml) do 21 ng/ml. W związku z tym, uwzględniając objętość 5 ml ejakulatu, ilość finasterydu w nasieniu oszacowano na 50-100 razy mniejszą od dawki finasterydu (5mg), która nie wywiera wpływu na stężenia DHT krążącego u mężczyzn (patrz także punkt 5.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania toksycznego wpływu finasterydu na reprodukcję u samców szczura wykazały zmniejszenie masy gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych, zmniejszenie wydzielania dodatkowych gruczołów płciowych i zmniejszenie wskaźnika płodności (spowodowane podstawowym działaniem farmakologicznym finasterydu). Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest jasne.

Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów 5- α -reduktazy, podczas podawania finasterydu samicom szczura w czasie ciąży obserwowano feminizację płodów męskich u szczurów. Dożylnie podawanie finasterydu ciężarnym samicom małp rebus w dawkach do 800 ng na dobę przez cały okres rozwoju embrionalnego i płodowego nie powodowało żadnych wad rozwojowych u płodów męskich. Dawka ta jest około 60-120 razy większa niż szacowana ilość finasterydu w nasieniu pacjenta przyjmującego finasteryd w dawce 5 mg na dobę, na którą mogłaby być narażona kobieta poprzez kontakt z nasieniem. Jako potwierdzenie, że model badań na małpach rebus jest odpowiedni dla rozwoju płodowego człowieka wykazano, że doustne podawanie finasterydu w dawce 2 mg/kg mc. na dobę [ekspozycja układowa (AUC -pole pod krzywą stężenia leku w czasie) małp była nieznacznie większa (3x) niż u pacjentów przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg lub około 1-2 miliony razy większe niż szacunkowa ilość finasterydu w nasieniu)] ciężarnym samicom małp powodowało wady zewnętrznych narządów płciowych u płodów męskich. Nie stwierdzono żadnych innych wad rozwojowych u płodów męskich ani żadnych związanych z finasterydem wad rozwojowych u płodów żeńskich przy stosowaniu jakichkolwiek dawek finasterydu.

6. DANE FARMACEUYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu dokuzynian
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Skrobia żelowana, kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K 30

Otoczka

Opadry Blue (OY-S-20925) o składzie:

Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Indygokarmin (E132), lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.3 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.4 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PCV/Aluminium w tekturowym pudełku.

15, 20, 28 (opakowanie kalendarzowe) oraz 30, 60, 90, 100, 112 lub 112 (opakowanie kalendarzowe) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kobiety w ciąży oraz kobiety, które mogą zajść w ciążę, nie powinny dotykać rozkruszonych lub przełamanych tabletek finasterydu ze względu na możliwość wchłaniania finasterydu i potencjalne ryzyko dla płodu płci męskiej (patrz punkt 4.6).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub odpadów materiał należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15272

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie: 25 marzec 2009

Data przedłużenia pozwolenia: 12 wrzesień 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO