

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Penester, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg finasterydu (*Finasteridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 77,450 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Żółte, okrągłe dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Finasteryd jest wskazany do stosowania w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (*ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH*) w celu:

- złagodzenia objawów,
- zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu,
- zmniejszenia ryzyka konieczności przeprowadzenia przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (*ang. Transurethral Resection of the Prostate, TURP*) i (lub) prostatektomii,
- zmniejszenia powiększonego gruczołu krokowego, usprawnienia przepływu moczu oraz zmniejszenia objawów związanych z rozrostem gruczołu krokowego.

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do leczenia mężczyzn z rozrostem gruczołu krokowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Podanie doustne.

Dawkowanie

Zazwyczaj stosowana dawka to 5 mg raz na dobę, przyjmowana niezależnie od posiłku.

W celu oceny, czy osiągnięto korzystną odpowiedź na leczenie, może być niezbędna jego kontynuacja przez co najmniej 6 miesięcy, mimo że zmniejszenie nasilenia objawów może być zauważalne we wczesnym okresie. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu następuje w ciągu czterech miesięcy.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, pomimo, że badania farmakokinetyczne wykazały zmniejszoną eliminację finasterydu u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

Dawkowanie w niewydolności nerek

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia (klirens kreatyniny zmniejszony do 9 ml/min), ponieważ badania farmakokinetyczne nie wykazały zmian w rozmieszczeniu finasterydu.

Dawkowanie w niewydolności wątroby

Nie ma danych dotyczących ewentualnej konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Penester nie jest wskazany do stosowania u kobiet ani dzieci.

Penester jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża - stosowanie u kobiet w ciąży lub w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6 *Kontakt z finasterydem - zagrożenie dla płodu męskiego*).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Pacjentów z dużą objętością zalegającego moczu i (lub) znacznie zmniejszonym odpływem moczu, należy uważnie monitorować w celu uniknięcia powikłań spowodowanych niedrożnością dróg moczowych. Należy rozważyć możliwość zabiegu chirurgicznego.

Wpływ na stężenie swoistego antygenu sterczowego (ang. Prostate Specific Antigen, PSA) i wykrywanie raka gruczołu krokowego

U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego dotychczas nie wykazano korzyści klinicznych wynikających ze stosowania finasterydu w dawce 5 mg. Pacjenci z BPH i podwyższonym stężeniem swoistego antygenu sterczowego (PSA) w surowicy krwi byli obserwowani w kontrolowanych badaniach klinicznych, podczas których wielokrotnie oznaczano stężenia PSA i wykonywano biopsję gruczołu krokowego. W badaniach tych stosowanie finasterydu w dawce 5 mg nie wpływało na zmianę częstości rozpoznania raka gruczołu krokowego, a ogólna częstość występowania raka stercza nie różniła się znacząco w grupie pacjentów leczonych finasterydem i w grupie placebo.

Przed rozpoczęciem leczenia finasterydem w dawce 5 mg, a następnie okresowo w trakcie leczenia zalecane jest przeprowadzenie badania gruczołu krokowego *per rectum* oraz innych badań służących do wykrywania raka stercza.

W diagnostyce raka gruczołu krokowego są również wykorzystywane oznaczenia stężenia PSA w surowicy. Zazwyczaj wyjściowe stężenie PSA w surowicy >10 ng/ml (oznaczenie metodą Hybritech) powinno skłonić do przeprowadzenia dodatkowych badań i rozważenia biopsji; w przypadku wartości stężenia PSA w surowicy pomiędzy 4 ng/ml i 10 ng/ml zalecane jest przeprowadzenie dalszej diagnostyki. Wartości stężeń PSA wśród mężczyzn zdrowych i u mężczyzn chorych na raka gruczołu krokowego w znacznym stopniu się pokrywają. Z tego powodu, u mężczyzn z BPH, stężenie PSA w granicach normy

nie wyklucza raka gruczołu krokowego, niezależnie od leczenia finasterydem w dawce 5 mg. Wyjściowa wartość stężenia PSA <4 ng/ml nie wyklucza możliwości występowania raka gruczołu krokowego.

U pacjentów z BPH finasteryd w dawce 5 mg powoduje zmniejszenie stężenia PSA w surowicy o około 50%, nawet w przypadku raka gruczołu krokowego. Z tego względu podczas oceny wyników stężenia PSA u pacjentów z BPH leczonych finasterydem w dawce 5 mg należy wziąć pod uwagę możliwe zmniejszenie stężenia PSA w surowicy; nie wyklucza ono współistnienia raka gruczołu krokowego. Obniżenie wartości PSA można się spodziewać w pełnym zakresie stężeń PSA, chociaż mogą one różnić się u poszczególnych pacjentów. Analiza danych uzyskanych podczas trwającego 4 lata, kontrolowanego placebo badania, z podwójnie ślepą próbą, z udziałem ponad 3000 pacjentów (*ang. Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study*, PLESS) potwierdziła, że u pacjentów leczonych finasterydem w dawce 5 mg przez 6 miesięcy lub dłużej należy podwoić wartości stężenia PSA w porównaniu do prawidłowych wartości stężeń u pacjentów nieleczonych. Takie dostosowanie wyników pozwala zachować czułość i swoistość badania PSA oraz możliwość wykrycia tym badaniem raka gruczołu krokowego.

Jakiegokolwiek utrzymujące się zwiększenie stężenia PSA u pacjentów leczonych finasterydem wymaga uważnej oceny. Należy również wziąć pod uwagę to, czy przestrzegane były zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Penester.

Finasteryd w dawce 5 mg nie obniża znacząco procentowej zawartości wolnego PSA (stosunek PSA wolnego do całkowitego). Stosunek PSA wolnego do całkowitego pozostaje niezmienny nawet podczas leczenia finasterydem w dawce 5 mg. W przypadku gdy w diagnostyce raka gruczołu krokowego wykorzystywana jest procentowa zawartość wolnego PSA, nie ma konieczności dostosowania jej 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.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Wpływ na stężenie PSA

Stężenie PSA w surowicy jest związane z wiekiem pacjenta i objętością gruczołu krokowego, zaś objętość gruczołu krokowego zależy od wieku pacjenta. Podczas oceny oznaczeń laboratoryjnych stężeń PSA należy wziąć pod uwagę fakt, że stężenie PSA u pacjentów leczonych finasterydem w dawce 5 mg zmniejsza się. U większości pacjentów obserwowane jest szybkie zmniejszenie stężenia PSA w pierwszych miesiącach leczenia, następnie stężenie stabilizuje się na nowym poziomie. Wartość stężenia PSA po zakończeniu leczenia jest o około połowę mniejsza od wartości stężenia przed rozpoczęciem leczenia.

Z tego względu u typowych pacjentów leczonych finasterydem w dawce 5 mg przez co najmniej 6 miesięcy należy podwoić wartości stężenia PSA porównując je do normalnych wartości stężeń u osób nieleczonych. Interpretacja kliniczna, patrz punkt 4.4.

Rak piersi u mężczyzn

Podczas badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki raka piersi u mężczyzn przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg. Lekarze powinni poinformować swoich pacjentów o konieczności niezwłocznego zgłaszania wszelkich zmian zauważonych w tkance gruczołów sutkowych, takich jak guzki, bolesność, powiększenie gruczołów sutkowych czy wyciek z brodawki sutkowej.

Dzieci i młodzież

Finasteryd nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Penester u dzieci.

Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu niewydolności wątroby na farmakokinetykę finasterydu.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono dotychczas istotnych klinicznie interakcji lekowych. Finasteryd metabolizowany jest głównie przez układ cytochromu P450 3A4, ale nie wydaje się, aby wywierał na niego znaczący wpływ. Choć ryzyko wpływu finasterydu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych oszacowano jako niskie, jest prawdopodobne że inhibitory i induktory cytochromu P450 3A4 będą wpływać na stężenie finasterydu w osoczu. Jednakże, na podstawie ustalonych marginesów bezpieczeństwa, jest mało prawdopodobne, aby jakkolwiek wzrost stężenia związany z jednoczesnym stosowaniem takich inhibitorów miał znaczenie kliniczne. U ludzi przebadano następujące związki: propranolol, digoksynę, glibenklamid, warfarynę, teofilinę oraz fenazon i nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Finasteryd jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.3).

Ze względu na zdolność hamowania przemiany testosteronu do dihydrotestosteronu przez inhibitory 5-alfa-reduktazy typu II, leki te, w tym finasteryd, podawane przypadkowo kobietom w ciąży mogą powodować zaburzenia rozwoju zewnętrznych narządów płciowych płodu męskiego.

Kontakt z finasterydem - zagrożenie dla płodu męskiego

Kobiety w ciąży lub kobiety w wieku rozrodczym nie mogą dotykać rozkruszonych lub połamanych tabletek finasterydu ze względu na możliwość wchłonięcia finasterydu i związane z tym ryzyko zaburzeń rozwojowych płodu męskiego. Tabletki finasterydu są powlekane i uniemożliwiają kontakt z substancją czynną w trakcie normalnego użytkowania, pod warunkiem, że nie zostały połamane lub pokruszone.

Niewielkie ilości finasterydu zostały wykryte w nasieniu pacjentów otrzymujących finasteryd w dawce 5 mg na dobę. Nie wiadomo, czy na płód płci męskiej może mieć niepożądany wpływ kontakt jego matki z nasieniem pacjenta leczonego finasterydem. Jeśli partnerka seksualna pacjenta jest w ciąży lub istnieje przypuszczenie, że może być w ciąży, zaleca się, aby pacjent ograniczył do minimum narażenie swojej partnerki na kontakt z nasieniem.

Karmienie piersią

Finasteryd nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Nie wiadomo czy finasteryd przenika do mleka ludzkiego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak jest danych świadczących o zaburzeniu zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn podczas leczenia finasterydem.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są impotencja i obniżone libido. Te działania niepożądane pojawiają się na wczesnym etapie leczenia i u większości pacjentów przemijają w czasie kontynuacji leczenia.

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania działań niepożądanych zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie może być określona, gdyż pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo Często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk warg, języka, gardła i twarzy)
Zaburzenia psychiczne		zmniejszone libido		depresja, zmniejszone libido występujące także po zaprzestaniu leczenia, niepokój
Zaburzenia serca				uczucie kołatania serca
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka	świąd, pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja	zaburzenia ejakulacji, powiększenie gruczołów sutkowych, tkliwość gruczołów sutkowych	ból jąder, hematospermia, zaburzenia erekcji występujące także po zaprzestaniu leczenia, niepłodność u mężczyzn i (lub) słaba jakość nasienia Po odstawieniu finasterydu zgłaszano unormowanie lub

				poprawę jakości nasienia.
Badania diagnostyczne		zmniejszenie objętości ejakulatu		

Ponadto, w czasie badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki raka piersi u mężczyzn (patrz punkt 4.4).

Leczenie objawów rozrostu gruczołu krokowego (ang. Medical Therapy of Prostate Symptoms, MTOPS)
W badaniu MTOPS porównywano działanie finasterydu w dawce 5 mg na dobę (n=768), doksazosyny w dawce 4 lub 8 mg na dobę (n=756), terapii skojarzonej finasterydem w dawce 5 mg na dobę i doksazosyną w dawce 4 lub 8 mg na dobę (n=786) i placebo (n=737). W badaniu tym profil bezpieczeństwa i tolerancji leczenia skojarzonego na ogół odpowiadał profilom pojedynczych składników. Częstość występowania zaburzeń ejakulacji u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone była porównywalna z sumą częstości występowania tego działania niepożądanego w obydwu monoterapiach.

Inne badania długoterminowe

W 7-letnim badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem 18 882 zdrowych mężczyzn, spośród których od 9060 były dostępne wyniki z przeprowadzonej biopsji gruczołu krokowego, u 803 (18,4%) mężczyzn przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg oraz u 1147 (24,4%) mężczyzn otrzymujących placebo stwierdzono wystąpienie raka gruczołu krokowego. Na podstawie przeprowadzonej biopsji, w grupie mężczyzn leczonych finasterydem w dawce 5 mg u 280 (6,4%) stwierdzono raka gruczołu krokowego o stopniu złośliwości 7-10 w skali Gleasona, w porównaniu z 237 (5,1%) mężczyznami w grupie otrzymującej placebo. Dodatkowe analizy wskazują, że większa częstość raka gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości obserwowana w grupie otrzymującej finasteryd może być uzasadniona błędem metody wykrywania spowodowanym wpływem finasterydu w dawce 5 mg na objętość gruczołu. Wśród wszystkich przypadków raka gruczołu krokowego rozpoznanych w tym badaniu, około 98% było sklasyfikowanych jako wewnątrztorbkowe (stopień zaawansowania klinicznego T1 lub T2). Znaczenie kliniczne danych o stopniu złośliwości 7-10 w skali Gleasona jest nieznane.

Rak sutka

W trakcie trwającego 4–6 lat badania placebo i badania kontrolowanego porównawczym MTOPS, w którym uczestniczyło 3047 mężczyzn, odnotowano 4 przypadki raka sutka u pacjentów leczonych finasterydem, natomiast nie stwierdzono żadnych przypadków choroby u pacjentów, którzy nie przyjmowali finasterydu. W trakcie trwającego 4 lata, badania kontrolowanego placebo PLESS, w którym uczestniczyło 3040 mężczyzn, odnotowano 2 przypadki raka sutka u pacjentów otrzymujących placebo, natomiast nie stwierdzono żadnych przypadków choroby u pacjentów leczonych finasterydem. W trakcie trwającego 7 lat badania kontrolowanego placebo, dotyczącego profilaktyki raka gruczołu krokowego (ang. Prostate Cancer Prevention Trial, PCPT), w którym uczestniczyło 18882 mężczyzn, odnotowano 1 przypadek raka sutka u pacjenta leczonego finasterydem oraz 1 przypadek raka sutka u pacjenta otrzymującego placebo. W okresie po wprowadzeniu finasterydu do obrotu zgłaszano przypadki raka sutka u mężczyzn leczonych finasterydem. Obecnie nieznany jest związek pomiędzy długotrwałym stosowaniem finasterydu i występowaniem zmian nowotworowych sutka u mężczyzn.

Wyniki badań laboratoryjnych

Podczas oceny oznaczeń laboratoryjnych stężeń PSA należy wziąć pod uwagę fakt, że stężenie PSA u pacjentów leczonych finasterydem zmniejsza się (patrz punkt 4.4).

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.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono działań niepożądanych w czasie gdy pacjenci otrzymywali pojedyncze dawki finasterydu do 400 mg oraz dawki wielokrotne do 80 mg na dobę przez 3 miesiące. Brak zaleceń dotyczących swoistego leczenia przedawkowania finasterydu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory 5- α -reduktazy testosteronu, kod ATC: G04CB01.

Finasteryd, syntetyczna pochodna 4-azasteroidowa, jest kompetywnym inhibitorem występującego u ludzi enzymu 5- α -reduktazy testosteronu typu II (enzym wewnątrzkomórkowy, który przekształca testosteron do silniejszego androgenu – dihydrotestosteronu (DHT)). W łagodnym rozroście gruczołu krokowego powiększenie stercza jest zależne od przekształcenia testosteronu w DHT w tkance stercza. Badania *in vivo* i *in vitro* wykazały, że finasteryd jest inhibitorem 5- α -reduktazy testosteronu typu II niewykazującym powinowactwa do receptorów androgennych.

Finasteryd w dawce 5 mg na dobę początkowo oceniano u pacjentów z objawami BPH i powiększonym gruczołem krokowym, w trwających 1 rok, kontrolowanych placebo dwóch badaniach III fazy, mających kontynuację w otwartym badaniu 5-letnim. 234 pacjentów spośród 536 włączonych pierwotnie do badania, przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg na dobę, ukończyło 5-letnią kontynuację badań, a dane uzyskane w badaniu zostały zanalizowane. Parametrami oceny skuteczności były: ocena objawów, maksymalny przepływ moczu i objętość gruczołu krokowego.

Finasteryd w dawce 5 mg oceniono również w 4-letnim, wielośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą (PLESS). W tym badaniu oceniano wpływ leczenia finasterydem w dawce 5 mg na dobę na objawy BPH i związane z BPH zdarzenia urologiczne (interwencja chirurgiczna [np. przezcewkowa elektroresekcja gruczołu krokowego] lub ostre zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania). Do badania włączono 3040 pacjentów w wieku od 45 do 78 lat z umiarkowanymi do ostrych objawami BPH i powiększonym gruczołem krokowym wykrywanym w badaniu *per rectum*. Wśród nich 1524 przyjmowało finasteryd, 1516 otrzymywało placebo; 3016 zostało ocenionych pod kątem skuteczności. 4-letnie badanie ukończyło 1883 pacjentów (1000 z grupy przyjmującej finasteryd i 883 otrzymujących placebo). Oceniono również maksymalny przepływ moczu i objętość gruczołu krokowego.

Wpływ na występowanie ostrego zatrzymania moczu i konieczność interwencji chirurgicznej

W trwającym 4 lata badaniu PLESS interwencja chirurgiczna bądź ostre zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania wystąpiły u 13,2% pacjentów otrzymujących placebo i u 6,6% pacjentów przyjmujących finasteryd. Oznacza to 51% redukcję ryzyka konieczności interwencji chirurgicznej lub ostrego zatrzymania moczu wymagającego cewnikowania na przestrzeni 4 lat. Finasteryd zmniejszył ryzyko interwencji chirurgicznej o 55% (10,1% w przypadku placebo, 4,6% w przypadku finasterydu) i zmniejszył ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu o 57% (6,6% placebo, 2,8% finasteryd). Redukcja ryzyka była widoczna pomiędzy grupami pacjentów podczas pierwszej oceny (w 4. miesiącu) i została utrzymana przez 4 lata trwania badania.

Wpływ na wskaźnik nasilenia objawów

W dwóch badaniach III fazy, trwających rok, średni ogólny wskaźnik nasilenia objawów spadł względem wartości wyjściowej już w drugim tygodniu. W badaniach, w porównaniu do placebo znaczące złagodzenie objawów obserwowano po 7 i 10 miesiącach. Pomimo, że u niektórych pacjentów obserwowano wczesne złagodzenie objawów, konieczne było przeprowadzenie 6-miesięcznego badania, aby ocenić czy osiągnięto korzystną odpowiedź w ustępowaniu objawów. Złagodzenie objawów BPH zostało utrzymane przez pierwszy rok, a następnie w dodatkowych badaniach będących 5-letnią kontynuacją.

W badaniu PLESS uczestniczyli pacjenci ze średnio nasilonymi lub ciężkimi objawami powiększenia gruczołu krokowego (około 15 punktów w skali 0-34). U pacjentów leczonych przez 4 lata, finasteryd spowodował złagodzenie objawów o 3,3 punktu, w porównaniu do placebo 1,3 punktu ($p < 0,001$) wg skali 0-34. Złagodzenie objawów było widoczne u pacjentów przyjmujących finasteryd już w 1 roku terapii i utrzymywało się przez 4 lata leczenia. Wskaźnik złagodzenia objawów u pacjentów otrzymujących placebo poprawił się w pierwszym roku, a następnie pogorszył. U pacjentów z początkowo średnio nasilonymi lub ciężkimi objawami powiększenia gruczołu krokowego osiągnięto najbardziej widoczne złagodzenie objawów.

Wpływ na maksymalny przepływ moczu

W dwóch badaniach III fazy, trwających rok, maksymalny przepływ moczu znacząco wzrósł w drugim tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej. W porównaniu do placebo zaobserwowano znaczącą poprawę maksymalnego przepływu moczu po 4 i 7 miesiącach trwania badania. Działanie to utrzymywało się w pierwszym roku badania, a następnie przez kolejnych 5 lat w badaniach stanowiących jego kontynuację.

W trwającym 4 lata badaniu PLESS zaobserwowano znamiennej różnicę pomiędzy grupami pacjentów, z korzyścią dla grupy przyjmującej finasteryd, pod względem maksymalnego przepływu moczu ocenionego po 4 miesiącach terapii i utrzymującego się w czasie trwania badania. Średnia maksymalna wyjściowa wartość przepływu moczu wynosiła około 11 ml/sek w obu leczonych grupach. U pacjentów, którzy kontynuowali terapię przez okres badania i u których znane były dane wartości przepływu moczu, finasteryd zwiększył maksymalny przepływ moczu o 1,9 ml/sek, w porównaniu do 0,2 ml/sek w grupie placebo.

Wpływ na objętość gruczołu krokowego

W dwóch badaniach III fazy, trwających rok, średnia wyjściowa objętość gruczołu krokowego zawierała się w granicach 40-50 cm³. W obu badaniach przy pierwszej ocenie (po 3 miesiącach) zaobserwowano znaczące zmniejszenie objętości gruczołu w porównaniu do wartości wyjściowej. Efekt ten utrzymywał się przez pierwszy rok badania, a następnie przez kolejnych 5 lat w badaniach stanowiących jego kontynuację.

W trwającym 4 lata badaniu PLESS objętość gruczołu krokowego oceniano corocznie rezonansem magnetycznym w podgrupie pacjentów (n=284). U pacjentów leczonych finasterydem objętość gruczołu

krokowego była mniejsza w porównaniu do wartości początkowych oraz do grupy placebo, w czasie 4 lat trwania badania. U pacjentów z tej podgrupy, którzy kontynuowali terapię przez cały okres trwania badania, finasteryd zmniejszył objętość gruczołu krokowego o 17,9% (z wartości wyjściowej 55,9 cm³ do 45,8 cm³ po 4 latach), w porównaniu do zwiększenia o 14,1% objętości gruczołu (z 51,3 cm³ do 58,5 cm³) w grupie placebo (p<0,001).

Wpływ na objętość gruczołu krokowego jako ocena skuteczności terapeutycznej

Metaanaliza wykonana na podstawie danych zebranych po 1. roku z 7 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań o podobnym protokole, w których uczestniczyło 4491 pacjentów z objawami BPH wykazała, że odpowiedź na leczenie i poprawa maksymalnego przepływu moczu podczas przyjmowania finasterydu w dawce 5 mg były większe u pacjentów ze zwiększoną objętością stercza (40 cm³ i więcej) na początku badania.

Inne przeprowadzone badania kliniczne

Wpływ finasterydu na urodynamikę moczu u pacjentów z BPH został oceniony z zastosowaniem inwazyjnych technik w 24-tygodniowym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 36 pacjentów z umiarkowanymi do ostrych objawami zatrzymania moczu i maksymalnym przepływem moczu mniejszym niż 15 ml/sek. U pacjentów przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg na dobę, w porównaniu z placebo, zaobserwowano ustąpienie zatrzymania moczu, czego dowiodła znacząca poprawa ciśnienia opróżniania i zwiększony średni przepływ.

Wpływ finasterydu na obwodową i okołocewkową objętość gruczołu krokowego u 20 mężczyzn z BPH został oceniony za pomocą rezonansu magnetycznego w trwającym 1 rok badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo. U pacjentów leczonych finasterydem w dawce 5 mg, wyłączając pacjentów otrzymujących placebo, zaobserwowano znaczące zmniejszenie wielkości gruczołu (11,5 ± 3,2 cm³ [SE]), głównie z powodu zmniejszenia (6,2 ± 3 cm³) objętości okołocewkowej. W związku z tym, że okolica okołocewkowa odpowiada za zatrzymanie wypływu moczu, zmniejszenie jej objętości może być istotne dla pozytywnej odpowiedzi klinicznej obserwowanej u pacjentów.

Dane z ostatnio przeprowadzonego 7-letniego badania kontrolowanego placebo obejmującego 18882 mężczyzn powyżej 55. roku życia, z prawidłowym wynikiem badania *per rectum* oraz PSA na poziomie ≤3,0 ng/ml, mogą być istotne dla mężczyzn aktualnie leczonych z powodu BPH finasterydem w dawce 5 mg. Po zakończeniu badania dane z wykonanej biopsji gruczołu krokowego były dostępne od 9060 mężczyzn. U 803 (18,4%) mężczyzn przyjmujących finasteryd i u 1147 (24,4%) mężczyzn otrzymujących placebo stwierdzono wystąpienie raka gruczołu krokowego (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane, Inne badania długoterminowe). Finasteryd w dawce 5 mg nie jest wskazany w celu zmniejszania ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dostępność biologiczna finasterydu po podaniu doustnym wynosi około 80% w porównaniu do dostępności po podaniu dożylnym. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną finasterydu. Maksymalne stężenie finasterydu w osoczu jest osiągnięte w ciągu dwóch godzin po podaniu, a wchłanianie jest zakończone po 6-8 godzinach.

Dystrybucja

Finasteryd wiąże się z białkami osocza krwi w około 93%. Klirens z osocza wynosi około 165 ml/min., objętość dystrybucji około 76 l. Badanie dotyczące wielokrotnego dawkowania finasterydu wykazało powolne gromadzenie się małych ilości finasterydu. Przy dawce dobowej 5 mg, stężenie finasterydu w osoczu krwi osiągało wartości około 8-10 ng/ml i pozostawało bez zmian z upływem czasu.

Wykazano obecność finasterydu w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów przyjmujących finasteryd od 7 do 10 dni. Jak się wydaje, finasteryd nie gromadzi się w sposób szczególny w płynie mózgowo-rdzeniowym. Stwierdzono także obecność finasterydu w osoczu nasienia u mężczyzn przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg na dobę.

Metabolizm

Finasteryd podlega metabolizmowi oksydacyjnemu w wątrobie. Po podaniu doustnym finasterydu stwierdzono występowanie dwóch metabolitów finasterydu, które mają małą aktywność hamującą 5-alfa-reduktazę w porównaniu do finasterydu.

Eliminacja

Średni okres półtrwania finasterydu w fazie wydalania wynosi sześć godzin. Klirens osoczowy finasterydu wynosi około 165 ml/min. Po podaniu doustnym finasterydu 39% dawki jest usuwane z moczem w postaci metabolitów (finasteryd w postaci niezmienionej nie jest wydalany z moczem). Około 57% całkowitej dawki jest wydalane z kałem.

U pacjentów w podeszłym wieku eliminacja finasterydu jest nieco spowolniona. Okres półtrwania u mężczyzn w wieku 70 lat wydłuża się do 8 godzin w porównaniu do średniego okresu półtrwania wynoszącego 6 godzin u mężczyzn w wieku od 18 do 60 lat. Nie ma to znaczenia klinicznego i nie ma konieczności modyfikowania dawek u osób w wieku podeszłym.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny od 9 do 55 ml/min. okres półtrwania i stopień wiązania z białkami osocza po podaniu pojedynczej dawki finasterydu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C był podobny jak u zdrowych ochotników, ale część metabolitów, która zwykle jest wydalana w moczu była wydalana z kałem. Świadczy to o tym, że wydalanie z kałem zwiększa się proporcjonalnie do zmniejszonego wydalania metabolitów z moczem. Nie ma konieczności modyfikowania dawki u niedializowanych pacjentów z niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach nie wykazały istnienia ryzyka związanego ze stosowaniem produktu u ludzi. Przeprowadzono badania dotyczące działania toksycznego powtarzanych dawek, badania genotoksyczności, badania w kierunku działania rakotwórczego i badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku. Wykonano także badania toksykologiczne i nad biotransformacją leku. Badania na rezusach wykazały, że występowanie w nasieniu niewielkich ilości finasterydu nie może być czynnikiem ryzyka dla rozwoju męskiego płodu.

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach na samcach szczurów dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano zmniejszenie masy gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych, osłabienie czynności wydzielniczej gruczołów płciowych dodatkowych oraz zmniejszenie współczynnika płodności (w wyniku podstawowego działania farmakologicznego finasterydu). Znaczenie kliniczne tych zjawisk nie jest jasne.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów 5-alfa-reduktazy obserwowano feminizację płodów szczurów płci męskiej, jeśli samicom podawano finasteryd w czasie ciąży. Podawanie finasterydu dożylnie w dawkach nieprzekraczających 800 ng na dobę ciężarnym samicom małp Rhesus podczas okresu rozwoju zarodkowego i płodowego nie wiązało się z występowaniem nieprawidłowości u płodów płci męskiej. Dawka ta jest około 60-120 razy wyższa niż szacunkowa dawka finasterydu znajdującego się

w nasieniu mężczyzny po podaniu 5 mg finasterydu, na którą kobieta mogłaby być narażona poprzez nasienie. Dla potwierdzenia znaczenia wyników uzyskanych w modelu zwierzęcym małpy Rhesus dla rozwoju płodowego u ludzi ciężarnym samicom małp podawano doustnie finasteryd w dawce 2 mg/kg mc./dobę (ekspozycja ustrojowa [AUC] małp była nieznacznie wyższa [3-krotnie] niż mężczyzn po podaniu finasterydu w dawce wynoszącej 5 mg, czyli przekraczała szacunkową ilość finasterydu znajdującego się w nasieniu około 1-2 miliony razy), co wiązało się z rozwojem nieprawidłowości zewnętrznych narządów płciowych u płodów płci męskiej. Nie obserwowano żadnych innych nieprawidłowych zmian u płodów płci męskiej, nie stwierdzono też żadnych nieprawidłowości u płodów płci żeńskiej związanych ze stosowaniem finasterydu w jakiegokolwiek dawce.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, powidon K 30, sodu dokuzan, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), magnezu stearynian.

Skład otoczki:

Hypromeloza 2910/5, makrogol 6000, talk, tytanu dwutlenek, symetykon emulsja SE4, żółty tlenek żelaza.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii przezroczystej Al/PVC/PVdC w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

30 szt. - 1 blister po 30 szt.

30 szt. - 3 blistry po 10 szt.

30 szt. - 2 blistry po 15 szt.

90 szt. - 6 blistrów po 15 szt.

90 szt. - 3 blistry po 30 szt.

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 lub kobiety w wieku rozrodczym nie powinny dotykać pokruszonych lub przełamanych tabletek produktu leczniczego Penester (patrz punkty 4.3 i 4.6, *Kontakt z finasterydem – zagrożenie dla*

plodu męskiego). Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 8979

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2021