

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symasteride, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletką powlekana zawiera 5 mg finasterydu (*Finasteridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Niebieskie, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o średnicy 7 mm, oznaczone „F5” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Symasteride jest wskazany w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w celu:

- złagodzenia objawów,
- zmniejszenia ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu,
- zmniejszenia ryzyka konieczności przeprowadzenia leczenia operacyjnego, w tym przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (*ang. transurethral resection of the prostate, TURP*) i prostatektomii.

Symasteride powoduje zmniejszenie powiększonego gruczołu krokowego, usprawnia przepływ moczu oraz zmniejsza objawy związane z rozrostem gruczołu krokowego.

Produkt leczniczy należy stosować u pacjentów z powiększonym gruczołem krokowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana jest jedna tabletką 5 mg na dobę, przyjmowana niezależnie od posiłków.

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 leczenia.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Brak danych o ewentualnej konieczności dostosowania dawkowania.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

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

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

4.3 Przeciwwskazania

Symasteride nie jest wskazany do stosowania u kobiet ani dzieci.

Symasteride jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwości na finasteryd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciąży – stosowanie u kobiet w czasie ciąży lub w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6 Kontakt z finasterydem – zagrożenia dla płodu męskiego).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne:

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

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 PSA (*ang. Prostate Specific Antigen - swoisty antygen sterczowy*) i diagnozowanie raka gruczołu krokowego

Dotychczas nie wykazano klinicznych korzyści stosowania produktu leczniczego Symasteride przez pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Przeprowadzono kontrolowane badania kliniczne z obserwacją pacjentów z BPH (*ang. Benign Prostatic Hyperplasia – łagodny rozrost gruczołu krokowego*) i podwyższonym stężeniem swoistego antygeny sterczowego, u których regularnie przeprowadzano badanie stężenia PSA oraz biopsje stercza. Badania te nie wykazały zmian w częstości rozpoznawania 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 produktem leczniczym Symasteride, a następnie okresowo w trakcie leczenia, zalecane jest badanie gruczołu krokowego *per rectum* oraz inne badania służące do wykrywania raka prostaty. Do wykrywania raka gruczołu krokowego wykorzystywane są również pomiary PSA w osoczu. Zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami stężenie wyjściowe PSA >10 ng/ml (oznaczane metodą Hybritech) powinno skłonić do dalszej diagnostyki i rozważenia zasadności biopsji. Przy stężeniach PSA pomiędzy 4 a 10 ng/ml zalecana jest dalsza diagnostyka. Należy pamiętać, że wartości stężenia PSA u mężczyzn zdrowych i u mężczyzn z chorych na raka gruczołu krokowego nakładają się. Z tego względu u mężczyzn z BPH stężenie PSA w granicach normy nie wyklucza obecności raka gruczołu krokowego, niezależnie od leczenia finasterydem. Wyjściowy poziom PSA <4 ng/ml nie wyklucza możliwości występowania raka gruczołu krokowego.

U pacjentów z BPH, finasteryd powoduje zmniejszenie stężenia PSA w surowicy o około 50%, nawet w przypadku raka gruczołu krokowego. Przy ocenie wyników poziomu PSA, u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego leczonych produktem leczniczym Symasteride, musi być brany pod uwagę spadek poziomu PSA w osoczu krwi, który nie wyklucza współistnienia raka gruczołu krokowego. Spadek poziomu PSA może być do przewidzenia po przeanalizowaniu dotychczasowych wyników tego badania, jednak może różnić się u poszczególnych pacjentów. Analiza danych uzyskanych podczas trwającego 4 lata, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślełą próbą, w którym uczestniczyło 3000 pacjentów (*ang. Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study, PLESS*) potwierdziła, że u pacjentów leczonych finasterydem przez sześć miesięcy lub dłużej, wartości PSA

należy podwoić, porównując je z prawidłowymi wartościami u pacjentów nieleczonych. Ta zależność zapewnia czułość i specyficzność badania PSA oraz możliwość wykrycia tym badaniem raka gruczołu krokowego.

Utrzymujący się wzrost PSA u pacjentów stosujących finasteryd powinien być dokładnie przeanalizowany. Należy również wziąć pod uwagę to, czy przestrzegane były zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Symasteride.

Procent wolnego PSA (stosunek PSA wolnego do całkowitego) nie jest znacząco obniżany przez finasteryd. Stosunek ten pozostaje stały nawet podczas terapii finasterydem. Jeżeli procent wolnego PSA jest wykorzystywany jako dodatkowa informacja przy diagnozowaniu raka gruczołu krokowego, nie ma konieczności dostosowania jego wartości.

Wyniki badań laboratoryjnych

Wpływ na poziom PSA

Poziom PSA w osoczu związany jest z wiekiem pacjenta i wielkością gruczołu krokowego, a wielkość jego zależy od wieku chorego. Podczas oceny wyników laboratoryjnych PSA należy pamiętać, że jego wartości u pacjentów stosujących finasteryd zwykle zmniejszają się. U większości pacjentów szybki spadek PSA widoczny jest w ciągu pierwszych miesięcy leczenia, po czym wyniki oznaczeń PSA stabilizują się na nowym poziomie. Poziom PSA po leczeniu stanowi około połowy wartości wyjściowej. Dlatego u typowego pacjenta stosującego produkt leczniczy Symasteride przez sześć lub więcej miesięcy, wartości PSA należy podwoić, porównując je z prawidłowymi wartościami u osób nieleczonych (patrz punkt 4.4 Wpływ na PSA i diagnozowanie raka gruczołu krokowego).

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 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

Symasteride nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Nie określono stosowania i skuteczności produktu leczniczego Symasteride u dzieci.

Laktoza jednowodna

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

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce powlekanej, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu niewydolności wątroby na farmakokinetykę finasterydu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono istotnych, z klinicznego punktu widzenia, interakcji lekowych. Finasteryd jest metabolizowany w głównej mierze przy udziale systemu enzymatycznego cytochromu P450 3A4, ale wydaje się, że nie wpływa w sposób istotny na ten system. Chociaż szacuje się, że ryzyko zakłócenia przez finasteryd farmakokinetyki innych produktów leczniczych jest niewielkie, możliwy jest wpływ inhibitorów i induktorów aktywności cytochromu P450 3A4 na stężenie finasterydu w osoczu. Jednak w oparciu o ustalony margines bezpieczeństwa wszelkie przypadki zwiększenia stężenia finasterydu

wywołane jednoczesnym stosowaniem tego rodzaju inhibitorów nie powinny być istotne klinicznie. W badaniach przeprowadzonych u ludzi obejmujących propranolol, digoksynę, glibenklamid, warfarynę, teofilinę oraz fenazon nie stwierdzono znaczących klinicznie interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Symasteride jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.3).

Ze względu na zdolność hamowania przemiany testosteronu do dihydrotestosteronu przez inhibitory 5 α -reduktazy produkty lecznicze, w tym Symasteride, podawane przypadkowo kobietom w ciąży, mogą spowodować zaburzenia rozwoju zewnętrznych narządów płciowych płodu męskiego.

Kontakt z finasterydem - zagrożenie dla płodu męskiego

Kobiety w ciąży i kobiety w wieku rozrodczym nie powinny dotykać pokruszonych lub przełamanych tabletek produktu leczniczego Symasteride, ze względu na możliwość wchłonięcia finasterydu i, w następstwie, wystąpienie ryzyka zaburzeń rozwojowych męskiego płodu. Tabletki produktu leczniczego Symasteride są powlekane, co zapobiega bezpośredniemu kontaktowi z substancją czynną, pod warunkiem jednak, że tabletki nie są uszkodzone lub pokruszone.

U pacjentów przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg na dobę wykrywano niewielkie ilości produktu leczniczego w nasieniu. Nie wiadomo, czy na płód płci męskiej może mieć niepożądany wpływ kontakt jego matki z nasieniem pacjenta leczonego finasterydem. W przypadku, gdy partnerka seksualna pacjenta leczonego finasterydem 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

Symasteride 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 danych wskazujących, że produkt leczniczy Symasteride wywiera wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są impotencja oraz zmniejszone libido. Występują one we wczesnym okresie terapii i u większości pacjentów ustępują w trakcie leczenia.

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

Częstość występowania działań niepożądanych określono jak poniżej:

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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie można ustalić, ponieważ pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość: działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Nieznana</i> : reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk warg, języka, gardła i twarzy)

Zaburzenia psychiczne	<i>Często:</i> obniżone libido <i>Nieznana:</i> depresja, utrzymywanie się obniżonego libido po przerwaniu leczenia, niepokój
Zaburzenia serca	<i>Nieznana:</i> kołatanie serca
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Nieznana:</i> zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Niezbyt często:</i> wysypka <i>Nieznana:</i> świąd, pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>Często:</i> impotencja <i>Niezbyt często:</i> zaburzenia ejakulacji, tkliwość gruczołów sutkowych, powiększenie gruczołów sutkowych <i>Nieznana:</i> ból jąder, zaburzenia wzwodu utrzymujące się po przerwaniu leczenia, zaburzenia ejakulacji utrzymujące się po przerwaniu leczenia, niepłodność męska i (lub) słaba jakość nasienia. Po odstawieniu finasterydu zgłaszano unormowanie lub poprawę jakości nasienia.
Badania diagnostyczne	<i>Często:</i> zmniejszenie objętości ejakulatu

Ponadto zgłaszano następujące przypadki w badaniach klinicznych oraz w trakcie stosowania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu: rak piersi u mężczyzn (patrz punkt 4.4).

Leczenie farmakologiczne objawów rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Medical Therapy of Prostate Symptoms, MTOPS*)

W badaniu MTOPS porównywano działanie finasterydu w dawce 5 mg/dobę (n=768), doksazosyny w dawce 4 lub 8 mg/dobę (n=756), terapii skojarzonej z zastosowaniem finasterydu w dawce 5 mg/dobę i doksazosyny w dawce 4 lub 8 mg/dobę (n=786) oraz placebo (n=737). W badaniu tym profil bezpieczeństwa i tolerancji dla leczenia skojarzonego na ogół odpowiadał profilom dla pojedynczych składników. Częstość występowania zaburzeń ejakulacji u pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną była porównywalna z sumą częstości występowania tego działania niepożądanego w obydwu monoterapiach.

Inne badania długoterminowe

W 7-letnim badaniu kontrolowanym placebo, obejmującym 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 5mg i u 1147 (24,4%) mężczyzn otrzymujących placebo stwierdzono wystąpienia raka gruczołu krokowego. Na podstawie przeprowadzonej biopsji, w grupie mężczyzn leczonych finasterydem w dawce 5 mg, u 280 (6,4%) stwierdzono wystąpienia 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 występowania raka prostaty o wysokim stopniu złośliwości obserwowana w grupie otrzymującej finasteryd w dawce 5 mg może być uzasadniona błędem metody wykrywania spowodowanym wpływem finasterydu w dawce 5 mg na objętość gruczołu. Wśród wszystkich przypadków raka prostaty rozpoznanych w tym badaniu, około 98% było sklasyfikowanych jako wewnątrztorbkowe (stopień zaawansowania klinicznego T1 lub T2). Istotność kliniczna danych o stopniu złośliwości 7-10 w skali Gleasona jest nieznana.

Rak sutka

W trwającym 4–6 lat badaniu porównawczym, kontrolowanym placebo (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 18 882 mężczyzn, odnotowano 1 przypadek raka sutka u pacjenta leczonego finasterydem oraz 1 przypadek raka sutka u pacjenta otrzymującego placebo. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki raka sutka u mężczyzn leczonych finasterydem. Obecnie nieznanym jest związek pomiędzy długotrwałym stosowaniem finasterydu i występowaniem zmian nowotworowych sutka u mężczyzn.

Wyniki badań laboratoryjnych

Oceniając wyniki oznaczeń PSA należy wziąć pod uwagę zmniejszenie stężenia PSA u pacjentów stosujących produkt leczniczy Symasteride (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.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 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, gdy pacjenci otrzymywali pojedyncze dawki finasterydu do 400 mg i dawki powtarzane przez trzy miesiące do 80 mg/dobę. Brak zaleceń dotyczących swoistego leczenia przedawkowania finasterydu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory 5 α -reduktazy testosteronu, kod ATC: G 04 CB 01.

Finasteryd, syntetyczna pochodna 4-azasteroidowa, jest swoistym inhibitorem 5 α -reduktazy typu II, enzymu wewnątrzkomórkowego, który przekształca testosteron do silniejszego androgenu – dihydrotestosteronu (DHT). W łagodnym rozroście gruczołu krokowego powiększenie stercza jest zależne od przekształcenia testosteronu do DHT w tkance stercza. Finasteryd bardzo skutecznie zmniejsza stężenie DHT we krwi krążącej oraz w tkankach stercza. Finasteryd nie ma powinowactwa do receptora androgenowego.

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 pierwotnie włączonych 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 oceniono również w 4-letnim, wieloośrodkowym, 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 ślepych, 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 były większe u pacjentów ze zwiększoną objętością stercza (40 cm³ i powyżej) 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 ślepą 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, czego dowiodła znacząca poprawa ciśnienia opróżniania i zwiększony średni przepływ.

Wpływ finasterydu na obwodową i okołocewkową objętość gruczołu krokowego u 20 mężczyzn z BPH została oceniona za pomocą rezonansu magnetycznego w trwającym 1 rok badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo. U pacjentów leczonych finasterydem, 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 18 882 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 finasterydem. Po zakończeniu badania dane z wykonanej biopsji gruczołu krokowego były dostępne od 9060 mężczyzn. U 803 (18,4%) mężczyzn przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg i u 1147 (24,4%) mężczyzn otrzymujących placebo stwierdzono wystąpienie raka gruczołu krokowego (patrz 4.8 Działania niepożądane, Inne badania długoterminowe). Finasteryd nie jest wskazany w celu zmniejszania ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie finasterydu w osoczu krwi występuje po około dwóch godzinach od przyjęcia dawki. Wchłanianie jest zakończone po sześciu - ośmiu godzinach. Dostępność biologiczna finasterydu po podaniu doustnym wynosi około 80%. Spożywanie pokarmów nie ma wpływu na dostępność biologiczną.

Dystrybucja

Finasteryd wiąże się z białkami osocza w około 93%. Objętość dystrybucji finasterydu wynosi około 76 litrów. Badanie dotyczące wielokrotnego dawkowania produktu leczniczego 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, produkt leczniczy nie gromadzi się w sposób szczególny

w płynie mózgowo-rdzeniowym. Stwierdzono także obecność finasterydu w osoczu nasienia u mężczyzn przyjmujących dawkę 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- α -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 produktu leczniczego jest usuwane z moczem w postaci metabolitów (z moczem nie jest wydalany produkt leczniczy w postaci niezmienionej). Około 57% całkowitej dawki jest wydalane z kałem.

Szybkość wydalania finasterydu jest nieznacznie mniejsza u osób w wieku podeszłym. W miarę starzenia się osób badanych następuje wydłużenie okresu półtrwania od około 6 godzin u mężczyzn w wieku od 18 do 60 lat do 8 godzin u mężczyzn w wieku powyżej 70 lat. Obserwacja ta nie ma znaczenia klinicznego i nie jest wymagane zmniejszenie dawki u osób w wieku podeszłym.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i z klirensiem kreatyniny w zakresie 9 do 55 ml/min, rozmieszczenie pojedynczej dawki finasterydu znakowanej ^{14}C było podobne jak u zdrowych ochotników. Stopień wiązania z białkami również nie różnił się u pacjentów z niewydolnością nerek. Metabolity zwykle wydalane z moczem zostały wydalane z kałem. Okazało się, że wydalanie metabolitów z kałem zwiększa się proporcjonalnie do zmniejszenia ich wydalania z moczem. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek, którzy nie są dializowani.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach nie wykazały istnienia ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego u ludzi. Przeprowadzono badania dotyczące działania toksycznego dawek wielokrotnych, badania genotoksyczności, badania w kierunku działania kancerogennego i badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego. Wykonano także badania toksykokinetyczne i nad biotransformacją produktu leczniczego. Badania na małpach Rhesus 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 α -reduktazy, obserwowano feminizację płodów szczurów płci męskiej, jeśli samicom podawano finasteryd w czasie ciąży. Podawanie finasterydu doustnie 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 produktu leczniczego 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/dobę (ekspozycja ustrojowa (AUC) małp była nieznacznie wyższa (3-krotnie) niż mężczyźni 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

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Makroglicerydów lauryniany

Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 6cps.

Tytanu dwutlenek (E171)

Indygokarmin (E132), lak

Makrogol 6000

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

30 szt. – 2 blistry po 15 szt.

90 szt. – 6 blistrów po 15 szt.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Kobiety w ciąży lub kobiety w wieku rozrodczym, nie powinny dotykać rozkruszonych lub przełamanych tabletek zawierających finasteryd, (patrz punkty 4.3 i 4.6, Kontakt z finasterydem – zagrożenie dla męskiego płodu). Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14117

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 października 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 marca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Luty 2021