

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Finasteridum Bluefish, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 5 mg finasterydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 83,80 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Niebieska, okrągła, tabletka powlekana o rozmiarach 6,6 x 6,8 mm, z literą „H” wytłoczoną na jednej stronie tabletki i liczbą „37” na drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- zmniejszenia wielkości powiększonego gruczołu krokowego, poprawy przepływu moczu i złagodzenia objawów towarzyszących BPH
- zmniejszenia częstości występowania ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia operacyjnego, takiego jak przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (ang. *Transurethral Resection of Prostate*, TURP) i prostatektomia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wyłącznie do podawania doustnego.

Zalecana dawka to jedna 5 mg tabletka na dobę, z posiłkiem lub bez. Tabletkę należy połknąć w całości, nie dzielić jej ani nie rozkruszać (patrz punkt 6.6). Pomimo ewentualnej szybkiej poprawy klinicznej, aby móc ocenić obiektywnie, czy uzyskano zadowalającą odpowiedź na leczenie, produkt należy stosować przez co najmniej 6 miesięcy.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania, aczkolwiek badania farmakokinetyczne pokazują, że u pacjentów w wieku powyżej 70 lat szybkość wydalania finasterydu jest nieznacznie zmniejszona.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

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

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek

(klirens kreatyniny nawet do 9 ml/min), ponieważ badania farmakokinetyczne nie wykazały zmian w rozmieszczeniu finasterydu. Nie badano finasterydu u hemodializowanych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Finasteridum Bluefish nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci.

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Finasteryd nie jest wskazany do stosowania u kobiet i dzieci.

Finasteryd jest przeciwwskazany w przypadku:

- Nadwrażliwości substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąży – Stosowanie u kobiet, które są lub mogą być w ciąży (patrz punkt 4.6 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację, „Ciąża” i „Narażenie na finasteryd - ryzyko dla płodów płci męskiej”).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

Ogólne

Pacjentów z dużą objętością zalegającego moczu i (lub) znacznie zmniejszonym przepływem moczu należy uważnie monitorować, aby uniknąć uropatii zaporowej. Należy wziąć pod uwagę możliwość przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego.

Wpływ na swoisty antygen sterczowy (ang. PSA) i wykrywanie raka gruczołu krokowego

U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego leczonych finasterydem w dawce 5 mg, dotychczas nie wykazano korzyści klinicznych.

Pacjenci ze zwiększonym BPH (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia* – łagodny rozrost gruczołu krokowego) oraz ze zwiększonym stężeniem swoistego antygenu sterczowego (PSA) w surowicy byli monitorowani w kontrolowanych badaniach klinicznych poprzez oznaczanie PSA i sekwencyjne biopsje gruczołu krokowego. W tych badaniach BPH, finasteryd w dawce 5 mg nie spowodował zmiany współczynnika wykrycia raka gruczołu krokowego, a całkowita liczba przypadków raka gruczołu krokowego nie była znacząco różna u pacjentów leczonych finasterydem w dawce 5 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Przed rozpoczęciem leczenia finasterydem oraz następnie okresowo w trakcie leczenia, zaleca się wykonywanie badania *per rectum* oraz innych oznaczeń pod kątem wykrycia raka gruczołu krokowego. Oznaczenie stężenia PSA w surowicy również jest stosowane w celu zdiagnozowania raka gruczołu krokowego. Na ogół, gdy oznaczane jest stężenie PSA, PSA >10 ng/ml (Hybritech) przed rozpoczęciem leczenia powoduje konieczność natychmiastowego przeprowadzenia dalszych badań oraz rozważenia biopsji; przy stężeniu PSA pomiędzy 4 a 10 ng/ml zalecane jest dalsze postępowanie diagnostyczne. Wartości PSA u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego i u zdrowych mogą się w znacznym stopniu nakładać. Dlatego, jeśli u mężczyzn z BPH wartości PSA pozostają w granicach normy, nie można wykluczyć raka gruczołu krokowego, bez względu na stosowanie finasterydu w dawce 5 mg. Stężenie PSA <4 ng/ml przed rozpoczęciem leczenia nie wyklucza raka gruczołu krokowego.

U pacjentów z BPH, finasteryd powoduje zmniejszenie stężenia PSA w surowicy o około 50%, nawet

w przypadku jednoczesnego występowania raka gruczołu krokowego. To zmniejszenie stężenia PSA w surowicy u pacjentów z BPH leczonych finasterydem w dawce 5 mg należy wziąć pod uwagę podczas interpretacji wyników PSA; nie wyklucza ono możliwości postawienia hipotezy o współwystępowaniu raka gruczołu krokowego. Zmniejszenie to występuje w całym zakresie stężeń początkowych PSA, aczkolwiek jego wielkość wykazuje różnice międzyosobnicze. Analiza danych uzyskanych podczas trwającego 4 lata, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślepą próbą, w którym uczestniczyło 3000 pacjentów (ang. *Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study*, PLESS) potwierdziła, że u pacjentów leczonych finasterydem 6 miesięcy lub dłużej, wartości PSA należy podwoić, porównując je z prawidłowymi u pacjentów nieleczonych. Taka korekta zapewnia zachowanie czułości i swoistości oznaczenia PSA i możliwości wykrywania raka gruczołu krokowego.

Każde utrzymujące się zwiększenie stężenia PSA u pacjentów leczonych finasterydem należy wnikliwie zbadać, biorąc pod uwagę także nie stosowanie się pacjenta do zaleceń stosowania finasterydu.

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 tej wartości.

Interakcje z produktami leczniczymi - wyniki badań laboratoryjnych

Wpływ na stężenie PSA

Stężenie PSA w surowicy związane jest z wiekiem pacjenta i wielkością gruczołu krokowego, a wielkość gruczołu krokowego zależy od wieku chorego. Przy ocenie wyników laboratoryjnych PSA należy pamiętać, że jego stężenia u chorych leczonych finasterydem zwykle zmniejszają się. U większości chorych szybkie zmniejszenie wartości PSA widoczne jest w ciągu pierwszych miesięcy leczenia, po czym wyniki oznaczeń PSA stabilizują się na nowym poziomie. Stężenie PSA po zakończeniu leczenia stanowi około połowy wartości wyjściowej. Dlatego u typowego chorego leczonego finasterydem przez sześć lub więcej miesięcy, wartości PSA należy podwoić, porównując je z prawidłowymi u osób nieleczonych (patrz 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Wpływ na swoisty antygen sterczowy (ang. PSA) i wykrywanie raka gruczołu krokowego”).

Rak gruczołu sutkowego u mężczyzn

U mężczyzn, którym podawano finasteryd w dawce 5 mg podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zgłaszano przypadki raka gruczołu sutkowego. Lekarze powinni poinstruować pacjentów o natychmiastowym zgłoszeniu jakichkolwiek zmian w tkance piersi takich jak guzki, ból, ginekomastia lub wyciek z sutka.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Finasteryd nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania u dzieci.

Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu niewydolności wątroby na farmakokinetykę finasterydu.

Laktoza

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

Niewydolność wątroby

Brak doświadczenia ze stosowaniem produktu u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji produktów leczniczych. Finasteryd jest metabolizowany głównie przez układ enzymatyczny cytochromu P₄₅₀ 3A4, jednak, wydaje się, że nie wywiera on znaczącego wpływu na ten układ enzymatyczny. Chociaż ryzyko wpływu finasterydu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych oceniono jako niskie, możliwe jest, że inhibitory i induktory cytochromu P₄₅₀ 3A4 będą miały wpływ na stężenie finasterydu w osoczu. Jednak w oparciu o ustalone marginesy bezpieczeństwa, istnieje małe prawdopodobieństwo, że jednoczesne stosowanie takich inhibitorów będzie miało jakiegokolwiek znaczenie kliniczne. Wydaje się, że finasteryd nie wpływa znacząco na układ enzymatyczny metabolizujący leki związane z cytochromem P450. W badaniach u ludzi nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji z następującymi produktami leczniczymi: propranololem, digoksyną, glibenklamidem, warfaryną, teofiliną i fenazonem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Finasteryd jest przeciwwskazany u kobiet, które są lub potencjalnie mogą być w ciąży (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”).

Z uwagi na zdolność hamowania przez inhibitory 5-alfa-reduktazy typu II przemiany testosteronu do dihydrotestosteronu, leki z tej grupy, w tym finasteryd, podane kobietom w ciąży, mogą powodować nieprawidłowy rozwój zewnętrznych narządów płciowych u płodów płci męskiej (patrz punkt 6.6).

Narażenie na finasteryd - ryzyko dla płodów płci męskiej

Kobiety, które są lub mogą być w ciąży nie powinny dotykać rozgniecionych ani przełamanych tabletek finasterydu ze względu na możliwość wchłaniania finasterydu i związane z tym zagrożenie dla płodów płci męskiej (patrz punkt 4.6 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”, *Ciąża*). Tabletki zawierające finasteryd są powlekane, co podczas zwykłego stosowania zabezpiecza przed kontaktem z substancją czynną produktu, o ile tabletkę nie zostanie pokruszona lub przełamana.

W nasieniu u mężczyzn, którzy otrzymywali finasteryd w dawce 5 mg/dobę, wykryto niewielkie ilości finasterydu. Nie wiadomo, czy u męskich płodów mogą wystąpić niekorzystne skutki, jeśli u matki wystąpiła ekspozycja na nasienie mężczyzny leczonego finasterydem. Jeśli partnerka seksualna pacjenta jest lub może być w ciąży, zaleca się aby zminimalizować ekspozycję na nasienie jej partnera.

Karmienie piersią

Finasteryd nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Nie wiadomo, czy finasteryd jest wydzielany do mleka kobiecego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych wskazujących, że finasteryd mógłby wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są impotencja i zmniejszenie popędu płciowego. Działania te zazwyczaj występują na początku leczenia, a u większości pacjentów ustępują w trakcie dalszego leczenia.

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

Częstość występowania działań niepożądanych określono 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 ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstość występowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie może być określona, ponieważ pochodzą one ze spontanicznych zgłoszeń.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: 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 popędu płciowego <i>Nieznana</i> : zmniejszenie popędu płciowego utrzymujące się po przerwaniu leczenia, depresja, niepokój, myśli samobójcze
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 skórna <i>Nieznana</i> : świąd, pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>Często</i> : impotencja <i>Niezbyt często</i> : zaburzenia ejakulacji, tkliwość piersi, powiększenie piersi <i>Nieznana</i> : ból jąder, hematospermia, zaburzenia funkcji seksualnych (zmniejszone libido, zaburzenia wzwodu, zaburzenia ejakulacji) które mogą utrzymywać się po przerwaniu leczenia; bezpłodność u mężczyzn i (lub) słaba jakość nasienia. Po zaprzestaniu przyjmowania finasterydu odnotowano normalizację lub poprawę jakości nasienia.
Badania diagnostyczne	<i>Często</i> : zmniejszenie objętości ejakulatu

Dodatkowo, podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zgłaszano przypadki raka gruczołu sutkowego u mężczyzn (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Leczenie objawów chorób gruczołu krokowego (ang. MTOPS)

W badaniu MTOPS (ang. *Medical Therapy of Prostate Symptoms*) porównywano działanie finasterydu 5 mg/dobę (n=768), doksazosyny 4 lub 8 mg/dobę (n=756), terapii skojarzonej finasterydem 5 mg/dobę i doksazosyną 4 lub 8 mg/dobę (n=786) oraz placebo (n=737). W tym badaniu bezpieczeństwo i tolerancja leczenia skojarzonego odpowiadały analogicznym parametrom poszczególnych składników. Częstość występowania zaburzeń ejakulacji u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone była porównywalna do sumy częstości występowania tego działania niepożądanego dla dwóch monoterapii.

Inne dane z badań długoterminowych

W trwającym 7 lat badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z udziałem 18 882 zdrowych mężczyzn, z których 9060 miało wykonaną biopsję cienkoigłową, a jej wyniki można było poddać analizie, rak gruczołu krokowego był wykryty u 803 (18,4%) mężczyzn, którzy otrzymywali finasteryd i u 1142 (24,4%) mężczyzn, którzy otrzymywali placebo. W grupie otrzymującej finasteryd, 280 mężczyzn (6,4%) miało raka gruczołu krokowego ocenionego na podstawie biopsji cienkoigłowej jako 7-10 w skali Gleasona, w porównaniu do 237 mężczyzn (5,1%) w grupie placebo. Dodatkowe analizy sugerują, że zwiększenie częstości występowania wysoko zróżnicowanego raka gruczołu

krokowego obserwowane w grupie przyjmującej finasteryd może być wyjaśnione przez błąd losowy, z powodu wpływu finasterydu na objętość gruczołu krokowego. Z całkowitej liczby przypadków raka gruczołu krokowego rozpoznanych podczas badania, około 98% sklasyfikowano jako wewnątrztorbkowe w chwili rozpoznania (stopień T1 lub T2). Znaczenie kliniczne wyników wg skali Gleasona 7-10 nie jest znane.

Rak sutka

W trakcie trwającego 4–6 lat badania placebo i badaniu kontrolowanym 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 kontrolowanym 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 kontrolowanym 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 nieznany jest związek pomiędzy długotrwałym stosowaniem finasterydu i występowaniem zmian nowotworowych sutka u mężczyzn.

Badania laboratoryjne

W momencie oznaczania stężenia PSA, należy pamiętać, że u pacjentów leczonych finasterydem stężenia PSA są generalnie zmniejszone (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). U większości pacjentów, w ciągu pierwszych miesięcy leczenia obserwowane jest gwałtowne zmniejszenie stężenia PSA, po czym stężenie PSA stabilizuje się do nowej wartości wyjściowej. Wartość podstawowa po leczeniu wynosi około połowy wartości sprzed leczenia. W związku z powyższym, u typowego pacjenta leczonego finasterydem przez 6 miesięcy lub dłużej, w celu porównania wartości PSA do wartości prawidłowych, obserwowanych u nieleczonych mężczyzn, należy podwoić tę wartość.

Szczegóły oraz kliniczna interpretacja wyników – patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, *Wpływ na swoisty antygen sterczowy (ang. PSA) i wykrywanie raka gruczołu krokowego*”.

Nie obserwowano innych różnic w standardowych badaniach laboratoryjnych u pacjentów leczonych finasterydem lub otrzymujących placebo.

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 181 C, 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

Pacjenci otrzymywali finasteryd w dawkach pojedynczych do 400 mg i dawkach powtarzanych przez trzy miesiące do 80 mg/dobę i nie obserwowano u nich działań niepożądanych. Nie można zalecić żadnego swoistego leczenia w przypadku przedawkowania finasterydu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Finasteryd jest syntetycznym 4-azasteroidem, swoistym kompetycyjnym inhibitorem wewnątrzkomórkowego enzymu, 5 α -reduktazy typu II. Enzym ten przekształca testosteron do silniejszego androgenu – dihydrotestosteronu (DHT). W BPH powiększenie gruczołu krokowego zależy od przemiany testosteronu w DHT. Finasteryd jest wysoce skuteczny w zmniejszaniu krążącego i wewnątrzprostatycznego DHT. Finasteryd nie wykazuje powinowactwa do receptora androgenowego.

Wykazano, że u pacjentów z BPH finasteryd podawany przez 4 lata w dawce 5 mg/dobę zmniejszał stężenie DHT w krążeniu o około 70% i był związany z medianą zmniejszenia objętości gruczołu krokowego o około 20%. Ponadto nastąpiła około 50% redukcja PSA w porównaniu z wartością wyjściową, co sugeruje zmniejszenie wzrostu komórek nabłonka prostaty. Tłumienie poziomów DHT i regresja rozrostu gruczołu krokowego, z towarzyszącym obniżeniem poziomu PSA, utrzymywały się w badaniach trwających do 4 lat. W badaniach tych poziom krążącego testosteronu wzrósł o około 10%-20%, chociaż mieścił się w granicach fizjologicznych.

Badania kliniczne

Badania kliniczne pokazują szybkie zmniejszenie stężenia DHT w surowicy o 70%, co prowadzi do zmniejszenia objętości gruczołu krokowego. Po 3 miesiącach zmniejszenie objętości gruczołu wynosi około 20%; po tym czasie wielkość gruczołu krokowego stale się zmniejsza, osiągając około 27% po 3 latach. Znaczne zmniejszenie objętości tkanki gruczołu krokowego zachodzi w strefie okołocewkowej, bezpośrednio otaczającej cewkę moczową. Pomiary urodynamiczne potwierdziły również znaczące zmniejszenie napięcia mięśnia wypieracza w wyniku zmniejszenia niedrożności.

Istotną poprawę pod względem maksymalnej szybkości przepływu moczu i złagodzenie objawów w porównaniu ze stanem sprzed leczenia, uzyskano po kilku tygodniach terapii. Różnice w porównaniu z grupą przyjmującą placebo udokumentowano po odpowiednio 4 i 7 miesiącach leczenia.

Wszystkie parametry skuteczności utrzymano w 3-letnim okresie monitorowania.

Wpływ czterech lat leczenia finasterydem na częstość występowania ostrego zatrzymania moczu, konieczność leczenia chirurgicznego, nasilenie objawów i objętość gruczołu krokowego:

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami BPH, z powiększonym gruczołem krokowym stwierdzanym palpacyjnie w badaniu *per rectum* i małą objętością zalegającego moczu, finasteryd zmniejszał częstość występowania ostrego zatrzymania moczu z 7/100 do 3/100 w okresie czterech lat, a konieczność leczenia chirurgicznego (TURP lub prostatektomii) z 10/100 do 5/100. Zmianom tym towarzyszyła poprawa wskaźnika objawów QUASI - AUA o 2 punkty (zakres 0 - 34), trwałe zmniejszenie objętości gruczołu krokowego o około 20% i trwałe zwiększenie szybkości przepływu moczu.

Dane z opisanych poniżej badań klinicznych sugerują, że finasteryd odwraca postęp BPH u mężczyzn z przerostem gruczołu krokowego, ponieważ wykazują oni zmniejszone ryzyko ostrego zatrzymania moczu i interwencji chirurgicznej, poprawę objawów związanych z BPH, zwiększone szczytowe wydalanie moczu i zmniejszoną objętość gruczołu krokowego.

Finasteryd w dawce 5 mg/dobę był początkowo oceniany za pomocą badania odbytnicy *per rectum* u pacjentów z objawami BPH i powiększonym gruczołem krokowym w dwóch rocznych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach fazy III kontrolowanych placebo i ich 5-letnich otwartych przedłużeniach. Spośród 536 pacjentów początkowo randomizowanych do grupy leczonej finasterydem w dawce 5 mg/dobę, 234 ukończyło dodatkowe 5 lat leczenia i było dostępnych do

oceny. Parametrami skuteczności były maksymalna ilość wydalanego moczu, objętość gruczołu krokowego i ocena objawów.

Finasteryd był dalej oceniany w długoterminowym badaniu bezpieczeństwa i skuteczności finasterydu (PLESS), 4-letnim, podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu. W badaniu tym oceniano wpływ leczenia finasterydem w dawce 5 mg/dobę na objawy BPH i zdarzenia urologiczne związane z BPH (interwencja chirurgiczna [np. przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego i prostatektomia] lub ostre zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania). Do badania losowo przydzielono łącznie 3040 pacjentów w wieku od 45 do 78 lat (1524 w przypadku finasterydu, 1516 w przypadku placebo) z umiarkowanymi do ciężkich objawami BPH i przerostem gruczołu krokowego zdiagnozowanym na podstawie cyfrowego badania odbytnicy, w odniesieniu do skuteczności. Łącznie 1883 pacjentów ukończyło 4-letnie badanie (1000 w grupie finasterydu, 883 w grupie placebo). Oceniano również maksymalną ilość oddawanego moczu i objętość gruczołu krokowego.

Wpływ na ostre zatrzymanie moczu i konieczność interwencji chirurgicznej

W badaniu PLESS interwencja chirurgiczna lub ostre zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania wystąpiły u 13,2% pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu z 6,6% pacjentów przyjmujących finasteryd, co stanowi 51% zmniejszenie ryzyka interwencji chirurgicznej lub ostrego zatrzymania moczu przez 4 lata. Finasteryd zmniejszył ryzyko interwencji chirurgicznej o 55% (10,1% dla placebo vs. 4,6% dla finasterydu) i zmniejszył ryzyko ostrego zatrzymania moczu o 57% (6,6% dla placebo vs. 2,8% dla finasterydu). Zmniejszenie ryzyka było widoczne we wszystkich grupach leczenia przy pierwszej ocenie (4 miesiące) i utrzymywało się przez cały okres 4-letniego badania.

Wpływ na występowanie objawów

W dwóch jednorocznych badaniach III fazy odnotowano średnie całkowite zmniejszenie objawów w stosunku do wartości wyjściowej już po 2 tygodniach leczenia. W badaniach tych zaobserwowano znaczną poprawę objawów w 7. i 10. miesiącu w porównaniu z placebo. Chociaż u niektórych pacjentów zaobserwowano wczesną poprawę w zakresie objawów ze strony układu moczowego, zwykle wymagane było leczenie przez co najmniej 6 miesięcy, aby ocenić, czy uzyskano korzystną odpowiedź w zakresie złagodzenia objawów. Poprawa objawów BPH utrzymywała się przez pierwszy rok i przez dodatkowe 5 lat przedłużenia badania.

Pacjenci włączeni do 4-letniego badania PLESS mieli umiarkowane lub ciężkie objawy na początku badania (średnio około 15 punktów w skali 0-34). U pacjentów, którzy kontynuowali leczenie przez 4 lata trwania badania, finasteryd poprawił występowanie objawów o 3,3 punktu w porównaniu z 1,3 punktu w grupie placebo ($p < 0,001$). Po 1 roku poprawa w zakresie występowania objawów stała się widoczna u pacjentów leczonych finasterydem i utrzymywała się do 4. roku. Występowanie objawów poprawiło się w ciągu pierwszego roku u pacjentów otrzymujących placebo, ale następnie uległo pogorszeniu. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami na początku leczenia wykazywali największą poprawę w zakresie objawów.

Wpływ na maksymalne wydalanie moczu

W dwóch jednorocznych badaniach III fazy, w 2. tygodniu maksymalne wydalanie moczu było znacząco zwiększone w porównaniu z wartością wyjściową. W badaniach tych zaobserwowano znaczący wzrost maksymalnego wydalania moczu w miesiącach 4 i 7 w porównaniu z placebo. Efekt ten utrzymywał się przez pierwszy rok i przez kolejne 5 lat przedłużenia badania.

W 4-letnim badaniu PLESS wystąpił wyraźny podział między grupami leczenia w odniesieniu do maksymalnego wydalania moczu w 4. miesiącu, na korzyść finasterydu, który utrzymywał się przez cały czas trwania badania. Średnia wyjściowa szczytowa ilość wydalanego moczu wynosiła około 11 ml/s w obu grupach leczonych. U pacjentów, którzy pozostali na leczeniu przez cały czas trwania badania i którzy mieli możliwe do oceny dane dotyczące wydalania moczu, finasteryd zwiększył szczytowe wydalanie moczu o 1,9 ml/s w porównaniu do 0,2 ml/s w grupie placebo.

Wpływ na objętość gruczołu krokowego

W dwóch jednorocznych badaniach III fazy średnia początkowa objętość gruczołu krokowego wynosiła 40-50 cm³. W obu badaniach objętość gruczołu krokowego uległa znacznemu zmniejszeniu w porównaniu z wartością wyjściową i placebo przy pierwszej ocenie (3 miesiące). Efekt ten utrzymywał się przez pierwszy rok i przez kolejne 5 lat przedłużenia badania.

W 4-letnim badaniu PLESS objętość gruczołu krokowego oceniano co roku za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI) w podgrupie pacjentów (n=284). U pacjentów leczonych finasterydem objętość gruczołu krokowego zmniejszyła się w porównaniu z wartościami wyjściowymi i placebo w ciągu 4 lat badania. Wśród pacjentów w podgrupie MRI, którzy pozostali w leczonej grupie przez cały okres badania, finasteryd zmniejszył objętość gruczołu krokowego o 17,9% (z 55,9 cm³ na początku badania do 45,8 cm³ po 4 latach) w porównaniu ze wzrostem o 14,1% (z 51,3 cm³ do 58,5 cm³) w grupie placebo (p<0,001).

Objętość gruczołu krokowego jako czynnik predykcyjny odpowiedzi terapeutycznej

Metaanaliza, w której połączono roczne dane z siedmiu podobnie zaprojektowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań z udziałem 4491 pacjentów z objawowym BPH wykazała, że u pacjentów leczonych finasterydem intensywność odpowiedzi na leczenie objawowe i stopień poprawy w zakresie szczytowego wydalania moczu były większe u pacjentów, którzy mieli przerośniętą prostatę (około 40 cm³ i więcej) na początku badania.

Leczenie objawów chorób gruczołu krokowego (ang. MTOPS)

Badanie MTOPS było 4 do 6 letnim, randomizowanym, badaniem, przeprowadzonym z udziałem 3047 mężczyzn z objawowym BPH, którzy otrzymywali finasteryd w dawce 5 mg na dobę lub doksazosynę w dawce 4 lub 8 mg na dobę*, 5 mg finasterydu na dobę w skojarzeniu z 4 lub 8 mg doksazosyny na dobę lub placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do klinicznej progresji BPH, określanej jako wzrost o co najmniej 4 punkty względem wartości wyjściowych w skali oceny objawów, ostre zatrzymanie moczu, niewydolność nerek zależna od BPH, nawracające zakażenia dróg moczowych lub urosepsa lub nietrzymanie moczu. W porównaniu z placebo, leczenie finasterydem, doksazosyną lub w terapii skojarzonej powodowało znaczne zmniejszenie ryzyka progresji klinicznej BPH, odpowiednio o 34% (p=0,002), 39% (p<0,001) i 67% (p<0,0001).

Większość objawów (274 z 351), które składały się na progresję BPH potwierdzoną przez 4 punktowy wzrost w skali oceny objawów; ryzyko progresji objawów zmniejszyło się odpowiednio o 30% (95% CI 6 do 48%), 46% (95% CI 25 do 60%) i 64% (95% CI 48 do 75%) odpowiednio w grupie finasterydu, doksazosyny i leczenia skojarzonego, w porównaniu do placebo. Jedynie grupy finasterydu i leczenia skojarzonego różniły się znacząco w porównaniu z grupą placebo.

* Zmiana dawki od 1 mg do 4 lub 8 mg zgodnie z tolerancją, w okresie 3 tygodni.

W tym badaniu bezpieczeństwo i profil tolerancji leczenia skojarzonego były w dużej mierze podobne do profilu leczenia w przypadku obu leków stosowanych osobno. Jednakże, częściej obserwowano działania niepożądane dotyczące układu nerwowego i moczowo-płciowego, kiedy oba leki były stosowane razem w skojarzeniu (patrz punkt 4.8).

Dodatkowe badania kliniczne

Urodynamiczne działanie finasterydu w leczeniu niedrożności odpływu pęcherza moczowego wynikającej z BPH oceniano za pomocą technik inwazyjnych w 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 36 pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami niedrożności odpływu moczu i niższym szczytowym wydalaniem moczu (15 ml/s). U pacjentów leczonych finasterydem w dawce 5 mg w porównaniu z placebo wykazano złagodzenie objawów niedrożności, o czym świadczy znaczna poprawa ciśnienia wypieracza i zwiększenie średniego przepływu moczu.

Wpływ finasterydu na obwodową i okołocewkową objętość gruczołu krokowego u 20 mężczyzn z BPH oceniano za pomocą MRI w rocznym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu. Pacjenci leczeni finasterydem, w przeciwieństwie do pacjentów otrzymujących placebo, wykazywali znaczne zmniejszenie [11,5 + 3,2 cm³ SE] całkowitej wielkości gruczołu, w tym znaczne zmniejszenie

[6,2 + 3 cm³] wymiaru strefy okołocewkowej. Ponieważ strefa okołocewkowa jest odpowiedzialna za utrudnienie odpływu, zmniejszenie to może przyczyniać się do korzystnej odpowiedzi klinicznej obserwowanej u tych pacjentów.

Informacje z niedawno zakończonego, 7-letniego, kontrolowanego placebo badania z udziałem 18 882 mężczyzn w wieku ≥ 55 lat, z prawidłowym wynikiem cyfrowego badania odbytnicy i PSA $\leq 3,0$ ng/ml, mogą być istotne dla mężczyzn obecnie leczonych finasterydem z powodu BPH. Pod koniec badania u 9060 mężczyzn dostępne były dane do analizy z biopsji igłowej gruczołu krokowego. W badaniu tym raka gruczołu krokowego wykryto u 803 (18,4%) mężczyzn otrzymujących finasteryd i u 1147 (24,4%) mężczyzn otrzymujących placebo (patrz także punkt 4.8 Działania niepożądane, Inne dane z badań długoterminowych). Finasteryd nie jest wskazany do zmniejszania ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu mężczyznom finasterydu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C, 39% dawki jest wydalane z moczem w postaci metabolitów (nie stwierdzano w moczu finasterydu przekształconego postaci niezmienionej), 57% całkowitej dawki jest wydalana z kałem. W tym badaniu zidentyfikowano dwa metabolity finasterydu, wykazujące jedynie niewielkie działanie hamujące względem 5- α -reduktazy typu II w porównaniu do finasterydu.

Absorpcja

Dostępność biologiczna finasterydu po podaniu doustnym wynosi około 80% w porównaniu do podania dożylnego. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną finasterydu. Szczytowe stężenie finasterydu w osoczu jest osiągane w ciągu około dwóch godzin po podaniu, a wchłanianie jest zakończone po 6-8 godzinach. Średni okres półtrwania finasterydu w osoczu wynosi sześć godzin. Wiązanie z białkami wynosi około 93%. Klirens osoczowy i objętość dystrybucji wynoszą odpowiednio około 165 ml/min i 76 litrów.

Badanie wielokrotnych dawek wykazało powolną kumulację niewielkich ilości finasterydu w czasie. Po podaniu dawki 5 mg/dobę stężenie finasterydu w osoczu w stanie stacjonarnym określono na około 8-10 ng/ml, a wartość ta pozostawała stabilna w czasie.

Eliminacja

U pacjentów w podeszłym wieku eliminacja finasterydu jest nieco zmniejszona. Wraz z wiekiem okres półtrwania u mężczyzn w wieku powyżej 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. Ten fakt nie ma znaczenia klinicznego i nie ma konieczności modyfikowania dawkowania.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, z klirensiem kreatyniny 9-55 ml/min, dystrybucja pojedynczej dawki finasterydu znakowanego ¹⁴C nie różniła się od jej rozłożenia u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.2). Wiązanie z białkami także nie różniło się u pacjentów z niewydolnością nerek. Część metabolitów zazwyczaj wydalanych przez nerki była wydalana z kałem. Wydaje się więc, że wydalanie z kałem zwiększa się proporcjonalnie do zmniejszania wydalania metabolitów z moczem. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów niedializowanych z zaburzeniami czynności nerek.

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Finasteryd przenika przez barierę krew-mózg. Finasteryd był oznaczany w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów leczonych finasterydem w ciągu 7-10 dni, ale nie wydaje się, że lek preferencyjnie koncentruje się w tym płynie. Niewielkie ilości finasterydu stwierdzano w ejakulacie leczonych pacjentów przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg/dobę. Ilość finasterydu obecna w płynie nasiennym była od 50 do 100 razy mniejsza niż dawka finasterydu (5 mg), która nie miała wpływu na krążące wartości DHT u dorosłych mężczyzn.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Doustna dawka śmiertelna LD₅₀ finasterydu dla samców i samic myszy wynosi około 500 mg/kg mc. Doustna dawka śmiertelna LD₅₀ finasterydu dla samic i samców szczurów wynosi odpowiednio około 400 mg/kg mc. i 1000 mg/kg mc.

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

Badania toksyczności reprodukcyjnej przeprowadzone na samcach szczura wykazały zmniejszoną masę gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych, zmniejszone wydzielanie dodatkowych gruczołów płciowych i zmniejszony wskaźnik płodności (będące konsekwencją podstawowego działania farmakologicznego finasterydu). Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest niejasne.

Tak, jak w przypadku innych inhibitorów 5-alfa-reduktazy, podczas podawania finasterydu w okresie ciąży obserwowano u szczurów feminizację płodów płci męskiej. Dożylne podawanie finasterydu ciężarnym małpom rebus w dawkach do 800 ng/dobę w trakcie całego okresu rozwoju zarodkowego i płodowego, nie doprowadziło do żadnych nieprawidłowości płodów płci męskiej. Dawka ta była 60-120-krotnie większa niż oceniana w nasieniu mężczyzn, przyjmujących 5 mg finasterydu i od dawki, na jaką kobiety mogą być narażone na skutek kontaktu z nasieniem. Jako potwierdzenie istotności modelu rebusa dla rozwoju ludzkiego płodu, doustne podawanie finasterydu w dawce 2 mg/kg mc./dobę (ekspozycja układowa (AUC) u małp była nieco większa (3-krotnie) niż u mężczyzn, którzy otrzymywali 5 mg finasterydu lub około 1 do 2 milionów razy przekraczająca szacunkową ilość finasterydu ocenioną w nasieniu) ciężarnym małpom prowadziło do nieprawidłowości zewnętrznych narządów płciowych u płodów płci męskiej. Nie obserwowano żadnych innych nieprawidłowości u płodów płci męskiej i nie obserwowano żadnych nieprawidłowości, związanych z podawaniem w jakiegokolwiek dawce finasterydem, u płodów płci żeńskiej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna (200M)
Celuloza mikrokryształiczna (PH 102)
Skrobia żelowana, kukurydziana (1500)
Sodu dokuzynian
Karboksymetylokskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry Blue 03A80928:

HPMC 2910/Hypromeloz 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132), lak aluminowy
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

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 PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 15, 28, 30, 50, 60, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę, nie powinny dotykać pokruszonych ani przełamanych tabletek finasterydu, ze względu na możliwość wchłaniania się finasterydu i związane z tym potencjalne zagrożenie dla płodów płci męskiej (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania i punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację: Narażenie na finasteryd - ryzyko dla płodów płci męskiej).

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O. Box 49013, 100 28 Stockholm, Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 21619

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.12.2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.04.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/09/2025