

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Finasteride SaneXcel, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 5 mg finasterydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera co najmniej 101,1 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki powlekane finasterydu 5 mg to niebieskie, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 8,0 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Finasteride SaneXcel jest wskazany w leczeniu i kontroli łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*, BPH) u dorosłych mężczyzn z powiększonym gruczołem krokowym w celu:

- Zmniejszenia ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu.
- Zmniejszenia ryzyka konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, w tym przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (ang. *transurethral resection of prostate*, TURP) i prostatektomii.

Produkt leczniczy Finasteride SaneXcel powoduje zmniejszenie powiększonego gruczołu krokowego, usprawnia przepływ moczu oraz zmniejsza objawy związane z BPH.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

W celu oceny, czy osiągnięto odpowiedź na leczenie, pomimo faktu, że poprawę można zaobserwować wcześniej, wymagane jest co najmniej 6 miesięcy leczenia finasterydem. Okresowe oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie są wymagane w celu zbadania, czy osiągnięto odpowiedź kliniczną. Następnie leczenie należy kontynuować długoterminowo.

Produkt leczniczy Finasteride SaneXcel może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z alfa-adrenolitykiem doksazosyną (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania finasterydu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Niewydolność nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek (klirens kreatyniny nawet do 9 mL/minutę), ponieważ badania farmakokinetyczne nie wykazały zmian w dostępności finasterydu.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania, chociaż badania farmakokinetyczne wykazują, że szybkość eliminacji finasterydu jest nieznacznie zmniejszona u pacjentów w wieku 70 lat i powyżej.

Dzieci i młodzież

Tego produktu leczniczego nie należy podawać dzieciom, ponieważ nie ma dostępnych informacji na temat bezpieczeństwa i skuteczności finasterydu u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Finasteride SaneXcel nie jest wskazany do stosowania u kobiet i dzieci.

Produkt leczniczy Finasteride SaneXcel jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąży - Stosowanie u kobiet w ciąży lub u kobiet, które mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.6 *Wpływ na płodność, ciążę i laktację, Narażenie na finasteryd - ryzyko dla płodu płci męskiej*).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

W celu uniknięcia uropatii zatorowej pacjenci z dużą objętością zalegającego moczu i (lub) znacznie ograniczonym przepływem moczu powinni być pod obserwacją. Należy wziąć pod uwagę konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego.

Wpływ na swoisty antygen sterczowy (ang. prostate specific antigen, PSA) oraz wykrywanie raka gruczołu krokowego

Dotychczas nie wykazano korzyści klinicznych leczenia finasterydem u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Przeprowadzono kontrolowane badania kliniczne z obserwacją pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH) i podwyższonym stężeniem swoistego antygenu sterczowego, u których regularnie przeprowadzano badanie stężenia PSA oraz biopsje stercza. Badania te nie wykazały zmiany częstości rozpoznawania raka gruczołu krokowego, a ogólna częstość występowania raka stercza nie różniła się znacząco w grupie pacjentów leczonych finasterydem i w grupie placebo.

Badanie palpacyjne *per rectum*, jak również inne badania w kierunku wykrycia raka stercza należy przeprowadzić u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia finasterydem i okresowo podczas leczenia. Oznaczenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) w surowicy jest również stosowane do wykrywania raka gruczołu krokowego.

Zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami wyjściowy poziom PSA > 10 ng/mL (oznaczany metodą Hybritech) powinien skłonić do dalszej diagnostyki i rozważenia zasadności biopsji; przy poziomach PSA pomiędzy 4 a 10 ng/mL zalecana jest dalsza diagnostyka. Należy pamiętać, że wartości PSA u mężczyzn zdrowych i u mężczyzn chorych na raka gruczołu krokowego nakładają się. Z tego względu u mężczyzn z BPH stężenie PSA w granicach normy nie wyklucza raka gruczołu krokowego, niezależnie od leczenia finasterydem. Wyjściowe stężenie PSA < 4 ng/mL nie wyklucza ryzyka raka gruczołu krokowego.

U pacjentów z BPH finasteryd powoduje spadek 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 finasterydem, musi być brany pod uwagę spadek stężenia PSA w osoczu krwi, który nie wyklucza współistnienia raka gruczołu krokowego. Spadek stężenia 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 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. Ta zależność zapewnia czułość i specyficzność badania PSA oraz możliwość wykrycia tym badaniem raka gruczołu krokowego.

Utrzymujący się wzrost stężenia PSA u pacjentów leczonych finasterydem należy poddać uważnej ocenie, włączając analizę niezgodności w leczeniu finasterydem.

Procent wolnego PSA (stosunek PSA wolnego do całkowitego) nie jest znacząco obniżany przez finasteryd. Stosunek wolnego do całkowitego PSA pozostaje stały nawet od wpływem finasterydu. 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 stężenie PSA

Stężenie 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 leczonych finasterydem zwykle zmniejszają się. U większości pacjentów szybki spadek wartości PSA widoczny jest w ciągu pierwszych miesięcy leczenia, po czym wyniki oznaczeń PSA stabilizują się na nowym poziomie. Stężenie PSA po leczeniu stanowi około połowy wartości wyjściowej. Dlatego u typowego pacjenta leczonego finasterydem przez sześć lub więcej miesięcy, wartości PSA należy podwoić, porównując je z prawidłowymi u osób nieleczonych. W celu uzyskania interpretacji klinicznej - patrz punkt 4.4 *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*, *Wpływ na swoisty antygen sterczowy (ang. prostate specific antigen, PSA) oraz wykrywanie raka gruczołu krokowego*.

Rak piersi u mężczyzn

Podczas badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego finasteryd 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, ból, ginekomastia lub wydzielina z brodawki sutkowej.

Zmiany nastroju i depresja

U pacjentów leczonych finasterydem 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.

Laktoza

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczym i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Finasteryd jest metabolizowany głównie przez układ cytochromu P 450 3A4, ale nie wydaje się mieć na niego znaczącego wpływu. Chociaż ryzyko wpływu finasterydu na farmakokinetykę innych produktów szacuje się jako niewielkie, jest prawdopodobne, że inhibitory oraz leki indukujące cytochrom P 450 3A4 będą miały wpływ na stężenie finasterydu. Jednakże, na podstawie ustalonego marginesu bezpieczeństwa, jest mało prawdopodobne, aby wzrost wynikający z jednoczesnego stosowania takich inhibitorów miał znaczenie kliniczne.

W badaniach przeprowadzonych u mężczyzn obejmujących propranolol, digoksynę, glibenklamid, warfarynę, teofilinę oraz fenazon nie stwierdzono znaczących klinicznie interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Finasteryd jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet, które są lub mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

Za względu na zdolność inhibitorów 5 α -reduktazy typu II do hamowania przemiany testosteronu do dihydrotestosteronu, leki te, w tym finasteryd, podane kobietom w ciąży, mogą spowodować nieprawidłowy rozwój zewnętrznych narządów płciowych u płodu płci męskiej (patrz punkt 6.6).

Narażenie na finasteryd - ryzyko dla płodu płci męskiej

Kobietom w ciąży lub kobietom, które mogą zajść w ciążę, nie wolno dotykać pokruszonych ani przełamanych tabletek produktu leczniczego Finasteride SaneXcel, ze względu na możliwość wchłonięcia finasterydu i wynikające z tego ryzyko dla płodu płci męskiej (patrz punkt 4.6 *Wpływ na płodność, ciążę i laktację, Ciąża*).

Tabletki finasterydu są powlekane, co zapobiega kontaktowi z substancją czynną podczas normalnego używania, pod warunkiem, że tabletki nie są przełamane lub pokruszone.

Niewielka ilość finasterydu została wykryta w nasieniu mężczyzn przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg/dobę. Nie wiadomo, czy płód płci męskiej może być narażony na szkodliwe działanie finasterydu w przypadku kontaktu ich matki z nasieniem pacjenta leczonego finasterydem. Jeśli partnerka pacjenta stosującego finasteryd jest lub może być w ciąży, zaleca się zminimalizować narażenie na kontakt partnerki z nasieniem pacjenta.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Finasteride SaneXcel 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

Nie ma danych wskazujących na to, że finasteryd wywiera wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są impotencja oraz zmniejszone libido. Te działania niepożądane zazwyczaj występują na początku leczenia i u większości pacjentów ustępują w trakcie leczenia.

Działania niepożądane zgłoszone podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu finasterydu w dawce 5 mg i (lub) finasterydu w niższych dawkach wymieniono w poniższej tabeli. Częstość występowania działań niepożądanych określono jak poniżej:

Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość: działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Częstość nieznana</i> : reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk ust i twarzy
Zaburzenia psychiczne	<i>Często</i> : zmniejszone libido <i>Częstość nieznana</i> : depresja, utrzymywanie się obniżonego libido po przerwaniu leczenia, niepokój, myśli samobójcze
Zaburzenia serca	<i>Częstość nieznana</i> : kołatanie serca
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Częstość nieznana</i> : zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Niezbyt często</i> : wysypka <i>Częstość 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>Częstość nieznana</i> : ból jąder, zaburzenia funkcji seksualnych (zaburzenia erekcji i zaburzenia ejakulacji), które mogą utrzymywać się po zaprzestaniu leczenia, niepłodność u mężczyzn i (lub) słaba jakość nasienia. Zgłaszano normalizację lub poprawę jakości nasienia po przerwaniu stosowania finasterydu, hematospermia
Badania diagnostyczne	<i>Często</i> : zmniejszona objętość ejakulatu

Dodatkowo, w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego zawierającego finasteryd, zgłaszano następujące przypadki: rak piersi u mężczyzn (patrz punkt 4.4 *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*).

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

W badaniu MTOPS 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 stosujących terapię skojarzoną w stosunku do sumy pacjentów stosujących monoterapię była porównywalna.

Inne badania długoterminowe

W 7-letnim badaniu kontrolowanym placebo, obejmującym 18 882 zdrowych mężczyzn, spośród których od 9 060 były dostępne wyniki z przeprowadzonej biopsji gruczołu krokowego u 803 (18,4%) mężczyzn przyjmujących finasteryd i u 1 147 (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 wystąpienie 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 trakcie trwającego 4-6 lat badaniu placebo i badaniu kontrolowanym porównawczym MTOPS, w którym uczestniczyło 3 047 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 badaniu kontrolowanym placebo PLESS, w którym uczestniczyło 3 040 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 badaniu 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.

Wyniki badań laboratoryjnych

Oceniając wyniki badań laboratoryjnych PSA należy wziąć pod uwagę zmniejszenie stężenia PSA u pacjentów leczonych finasterydem (patrz punkt 4.4 *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*).

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

Pacjenci, którzy otrzymywali pojedyncze dawki finasterydu do 400 mg/dobę lub dawki wielokrotne do 80 mg/dobę podawane przez trzy miesiące, nie stwierdzono występowania działań niepożądanych.

Brak szczególnych zaleceń dotyczących leczenia przedawkowania finasterydu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, inhibitory 5- α reduktazy testosteronu. Kod ATC: G04C B01.

Finasteryd, syntetyczna pochodna 4-azasteroidowa, jest kompetycyjnym inhibitorem 5-alfa reduktazy typu II, enzymu wewnątrzkomórkowego, który przekształca testosteron do silniejszego androgenu, dihydrotestosteronu (ang. *dihydrotestosterone*, DHT). W łagodnym rozroście gruczołu krokowego (BPH) 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.

U pacjentów z BPH finasteryd, podawany w dawce 5 mg/dobę przez okres 4 lat, wykazał zmniejszenie stężenia DHT w surowicy o około 70% i był związany z medianą zmniejszenia objętości gruczołu krokowego o około 20%. Ponadto, w stosunku do wartości wyjściowych nastąpiło zmniejszenie stężenia PSA o około 50%, co sugeruje zmniejszenie wzrostu komórek nabłonkowych gruczołu krokowego. Poziomy supresji DHT i regresja przerostu gruczołu krokowego, ze spadkiem związanym z poziomami PSA, zostały utrzymane w 4-letnich badaniach. W badaniach tych poziom testosteronu w surowicy wzrósł o około 10-20%, chociaż mieścił się w granicach fizjologicznych.

BADANIA KLINICZNE

Dane z badań opisanych poniżej sugerują, że finasteryd hamuje rozwój BPH u mężczyzn z rozdętym gruczołem krokowym, ponieważ wykazują oni zmniejszone ryzyko ostrego zatrzymania moczu i chirurgiczną poprawę objawów związanych z BPH, zwiększenie maksymalnego przepływu moczu i zmniejszenie objętości gruczołu krokowego.

Finasteryd w dawce 5 mg/dobę był początkowo oceniany u pacjentów z objawami BPH i zweryfikowanym rozdęciem gruczołu krokowego za pomocą badania palcem w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, podwójnie zaślepionych badaniach trwających 1 rok i ich otwartym 5-letnim przedłużeniu. Spośród 536 pacjentów, którzy zostali początkowo przydzieleni losowo do grupy otrzymującej finasteryd w dawce 5 mg/dobę, 234 ukończyło dodatkowy 5-letni okres leczenia i można było uzyskać do nich dostęp. Zastosowanymi parametrami skuteczności były ocena objawów, maksymalny przepływ moczu i objętość gruczołu krokowego.

Finasteryd był również oceniany w długoterminowym badaniu skuteczności i bezpieczeństwa (ang. *long-term efficacy and safety study*, PLESS), podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu trwającym 4 lata. W badaniu tym oceniano wpływ leczenia finasterydem na objawy BPH i zdarzenia urologiczne związane z interwencją chirurgiczną BPH (tj. przezcewkową resekcją gruczołu krokowego i prostatektomią) lub ostrym zatrzymaniem moczu wymagającym cewnikowania. Do badania randomizowano 3 040 pacjentów w wieku od 45 do 78 lat z umiarkowanymi do ciężkich objawami BPH i rozdętym gruczołem krokowym, zweryfikowanymi za pomocą badania palcem (1 524 w grupie finasterydu i 1 516 w grupie placebo), a 3 016 pacjentów uzyskało dostęp do danych dotyczących skuteczności.

4-letnie badanie ukończyło 1 883 pacjentów (1 000 z grupy przyjmującej finasteryd i 883 otrzymujących placebo). Oceniono również maksymalny przepływ moczu i objętość gruczołu krokowego.

WPLYW 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 w porównaniu do 4,6% w przypadku finasterydu) i zmniejszył ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu o 57% (6,6% w przypadku placebo w porównaniu do 2,8% w przypadku finasterydu). Redukcja ryzyka była widoczna pomiędzy grupami pacjentów podczas pierwszej oceny (w 4. miesiącu) i została utrzymana przez 4 lata trwania badania.

WPLYW NA WSKAŹNIK OBJAWÓW

W dwóch rocznych badaniach fazy III całkowite zmniejszenie objawów zaobserwowano po drugim tygodniu. Istotną poprawę objawów odnotowano w tych badaniach w 7. i 10. miesiącu. Mimo że u niektórych pacjentów poprawę objawów urologicznych odnotowano wcześniej, badanie dotyczące leczenia trwającego co najmniej 6 miesięcy było na ogół konieczne w celu oszacowania, czy osiągnięto zadowalający efekt w zakresie złagodzenia objawów. Poprawa objawów BHP utrzymywała się przez dodatkowe 5 lat przedłużenia tych badań.

Pacjenci biorący udział w 4-letnim badaniu PLESS wykazywali na początku objawy stopnia umiarkowanego do ciężkiego (średni wynik około 15 punktów w skali od 0 do 34 punktów). U pacjentów, którzy pozostawali pod wpływem leczenia przez cały czas trwania badania (4 lata), finasteryd poprawił ocenę objawów o 3-3 punkty, w porównaniu z 1-3 punktami w grupie placebo ($p < 0,001$). Po 1. roku poprawa w zakresie występowania objawów była widoczna u pacjentów leczonych finasterydem i utrzymywała się do 4. roku.

Złagodzenie objawów wystąpiło w ciągu 1. roku u pacjentów otrzymujących placebo, ale po tym czasie objawy uległy pogorszeniu.

WPLYW NA MAKSYMALNĄ PRĘDKOŚĆ PRZEPŁYWU MOCZU

W dwóch rocznych badaniach III fazy maksymalna prędkość przepływu moczu w drugim tygodniu była znacząco zwiększona w porównaniu z początkową. W porównaniu z placebo, znaczący wzrost maksymalnej prędkości przepływu moczu odnotowano w tych badaniach w 4. i 7. miesiącu. Efekt ten utrzymywał się przez pierwszy rok i przez dodatkowe 5 lat przedłużenia tych badań. W 4-letnim badaniu PLESS w 4. miesiącu wystąpiła wyraźna różnica między grupami leczonymi pod względem maksymalnej prędkości przepływu moczu na korzyść finasterydu, która utrzymywała się przez cały czas trwania badania. Średnia wartość maksymalnej prędkości przepływu moczu przed rozpoczęciem badania wynosiła

około 11 mL/sekundę w obu grupach leczonych. U pacjentów, którzy byli leczeni przez cały czas trwania badania i przedstawili dane dotyczące przepływu moczu do oceny, finasteryd zwiększył maksymalną prędkość przepływu moczu o 1,9 mL/sekundę, w porównaniu do 0,2 mL/sekundę w grupie placebo.

WPLYW NA OBJĘTOŚĆ GRUCZOŁU KROKOWEGO

W dwóch rocznych badaniach III fazy średnia objętość gruczołu krokowego przed rozpoczęciem badania wahała się w granicach 40-50 cm³. W obu badaniach objętość gruczołu krokowego uległa znacznemu zmniejszeniu w porównaniu z wartościami początkowymi i placebo podczas pierwszej oceny (3. miesiąc badania). Efekt ten utrzymywał się przez pierwszy rok i przez dodatkowe 5 lat przedłużenia tych badań.

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).

WPLYW NA OBJĘTOŚĆ GRUCZOŁU KROKOWEGO JAKO OCENA SKUTECZNOŚCI TERAPEUTYCZNEJ

Metaanaliza, w której połączono roczne dane z siedmiu podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo badań o podobnej konstrukcji, obejmujących 4 491 pacjentów z objawowym BPH, wykazała, że u pacjentów leczonych finasterydem, stopień poprawy objawów i maksymalna prędkość przepływu moczu były większe u pacjentów z rozdętym gruczołem krokowym (około 40 cm³ i powyżej) przed rozpoczęciem leczenia.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE OBJAWÓW ROZROSTU GRUCZOŁU KROKOWEGO

Leczenie objawów rozrostu gruczołu krokowego (ang. *medical therapy of prostatic symptoms*, MTOPS) było badane od 4 do 6 lat u 3 047 mężczyzn z objawami BPH, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej: finasterydem w dawce 5 mg/dobę, doksazosyną w dawce 4 lub 8 mg/dobę, skojarzeniem finasterydu w dawce 5 mg/dobę i doksazosyny w dawce 4 lub 8 mg/dobę lub placebo. Głównym punktem końcowym był czas do wystąpienia progresji klinicznej BPH, zdefiniowanej jako ≥ 4 punktowy potwierdzony wzrost w stosunku do początku badania nasilenia objawów ostrego zatrzymania moczu, związanego z BPH-zaburzeniami czynności nerek, nawracającymi infekcjami dróg moczowych lub zakażeniem układu moczowego lub moczu. W porównaniu z placebo, leczenie finasterydem, doksazosyną, lub terapią skojarzoną doprowadziło do znacznego zmniejszenia ryzyka rozwoju klinicznych objawów BPH odpowiednio o 34%, 39% i 67%. Główne zdarzenia (274 z 351), które stanowiły progresję BPH zostały potwierdzone ≥ 4 punktowym wzrostem nasilenia objawów. Ryzyko progresji nasilenia objawów zmniejszyło się o 30, 46 i 64% w grupie leczonej finasterydem, doksazosyną i grupie leczonej terapią skojarzoną, w porównaniu do placebo. Ostre zatrzymanie moczu stanowiło 41 z 351 zdarzeń progresji BPH. Ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu zostało zredukowane o 67, 31 oraz 79% odpowiednio w grupie leczonej finasterydem, doksazosyną, oraz w grupie otrzymującej leczenie skojarzone, w porównaniu z placebo. Tylko grupy z zastosowaniem wyłącznie finasterydu i terapii skojarzonej były znacząco różne w porównaniu z placebo.

DODATKOWE 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/sekundę. U pacjentów otrzymujących finasteryd w dawce 5 mg/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 został oceniony za pomocą rezonansu magnetycznego w trwającym 1 rok badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo. U pacjentów otrzymujących finasteryd, wyłączając pacjentów otrzymujących placebo, zaobserwowano znaczące zmniejszenie wielkości gruczołu [$11,5 \pm 3,2 \text{ cm}^3$ (SE)], głównie z powodu zmniejszenia [$6,2 \pm 3 \text{ cm}^3$] 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 $\leq 3,0 \text{ ng/mL}$, mogą być istotne dla mężczyzn aktualnie leczonych z powodu BPH finasterydem. Po zakończeniu badania dane z wykonanej biopsji gruczołu krokowego były dostępne 10 od 9 060 mężczyzn. U 803 (18,4%) mężczyzn otrzymujących finasteryd i u 1 147 (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:

Dostępność biologiczna finasterydu po podaniu doustnym wynosi około 80%, względem dawki referencyjnej podawanej dożylnie i spożywanie pokarmów nie ma wpływu na dostępność biologiczną. Maksymalne stężenie finasterydu w osoczu krwi występuje po około dwóch godzinach od przyjęcia dawki a wchłanianie jest zakończone po 6-8 godzinach.

Dystrybucja:

Finasteryd wiąże się z białkami osocza w około 93%. Klirens osoczowy oraz objętość dystrybucji wynoszą odpowiednio około 165 mL/minutę i 76 L.

Metabolizm:

Zidentyfikowano dwa metabolity, które posiadają jedynie małą część aktywności 5- α -reduktazy typu II finasterydu.

Eliminacja:

Średni okres półtrwania finasterydu wynosi 6 godzin. Po podaniu doustnym finasterydu znakowanego węglem ^{14}C 39% dawki produktu leczniczego zostało wydalone z moczem w postaci metabolitów (nie zmieniony produkt leczniczy praktycznie nie był wydalany z moczem), a 57% całkowitej dawki zostało wydalone z kałem.

Badanie wielokrotnych dawek wykazało powolną kumulację niewielkich ilości finasterydu wraz z upływem czasu. Po podaniu dawki dobowej 5 mg stężenie finasterydu w osoczu w stałej części krzywej obliczono na 8-10 ng/mL i utrzymywało się ono na stałym poziomie wraz z upływem czasu.

U pacjentów w podeszłym wieku szybkość eliminacji finasterydu jest zmniejszona. Okres półtrwania jest wydłużony, od średniego okresu półtrwania wynoszącego około 6 godzin u mężczyzn w wieku 18-60 lat do 8 godzin u mężczyzn w wieku ponad 70 lat. Nie ma to znaczenia klinicznego i nie uzasadnia zmniejszenia dawki.

U pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wahał się od 9

do 55 mL/minutę, rozmieszczenie pojedynczej dawki finasterydu znakowanego izotopem węgla ^{14}C nie różniło się w stosunku do zdrowych ochotników. Wiązanie z białkami również nie różniło się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Część metabolitów, która normalnie jest wydalana przez nerki była wydalana z kałem. Dlatego też okazuje się, że wydalanie z kałem zwiększa się proporcjonalnie do zmniejszenia wydalania metabolitów z moczem. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy nie są dializowani.

Finasteryd był oznaczany w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów przez okres 7-10 dni, ale nie wydaje się, że lek selektywnie koncentruje się w płynie mózgowo-rdzeniowym. Finasteryd był również oznaczany w płynie nasiennym pacjentów otrzymujących dawkę 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 wartości DHT u dorosłych mężczyzn.

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badania wpływu toksycznego na rozrodczość u samców szczurów wykazały zmniejszenie wagi gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych, zmniejszone wydzielanie gruczołów płciowych dodatkowych oraz zmniejszony wskaźnik płodności (wywołane przez pierwotne działanie farmakologiczne finasterydu). Znaczenie kliniczne wyników tych badań jest niejasne.

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/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 na 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

Rdzeń:

- Laktoza jednowodna
- Celuloza mikrokryształiczna (E 460)
- Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
- Skrobia żelowana (kukurydziana)
- Sodu dokuzynian

- Żelaza tlenek żółty (E 172)
- Magnezu stearynian

Otoczka:

- Hypromeloza
- Tytanu dwutlenek (E 171)
- Makrogol 400
- Indygotyna (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 100 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Kobiety w ciąży lub kobiety w wieku rozrodczym, nie powinny dotykać pokruszonych lub przełamanych tabletek produktu leczniczego Finasteride SaneXcel (patrz punkt 4.3 *Przeciwwskazania* i 4.6 *Wpływ na płodność, ciążę i laktację, Cięża, Narażenie na finasteryd - ryzyko dla płodu 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

J.J. Bishop Health a.s.
Rybná 682/14, Staré Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**