

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Пенестер 5 mg филмирани таблетки
Penester 5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: финастерид (*finasteride*) 5 mg в една филмирана таблетка.

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 77,45 mg лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 7,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Пенестер е показан за:

- Лечение и контрол на доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП).
(Пенестер причинява обратно развитие на уголемената простата, подобрява уринарния поток и подобрява симптомите, свързани с ДХП. Пациентите с уголемена простата са подходящи кандидати за лечение с Пенестер).
- Предпазване от урологични усложнения като:
Намалява риска от остра задръжка на урина;
Намалява риска от хирургическа интервенция, включваща трансуретрална резекция на простатата (ТУР) и простатектомия.

4.2 Дозировка и начин на приложениеДозировка

Препоръчителна доза е една таблетка от 5 mg дневно, като може да се приема независимо от храненията.

Дозировка при бъбречна недостатъчност

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс понижен до 9 ml/min), тъй като фармакокинетичните изследвания не показват промяна в бионаличността на финастерид.

Дозирание при пациенти в старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата, въпреки че фармакокинетичните изследвания отчитат известно намаляване на елиминирането на финастерид при пациенти на възраст над 70 години

4.3 Противопоказания

Пенестер не е предназначен за употреба при жени и деца.

Пенестер е противопоказан в следните случаи:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1



- Бременност - употреба при жени, които са или може потенциално да бъдат бременни (вж. точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене, контактът с финастерид - риск за мъжкия зародиш).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обици

За избягване на обструктивни усложнения е много важно пациентите с голям обем остатъчна урина и/или силно намален уринарен поток внимателно да се проследяват. Трябва да има възможност за хирургична намеса.

Ефекти върху откриването на ПСА (Специфичен простатен антиген) и карцином на простатата

Все още не е установена клинична полза от лечението с финастерид при пациенти с карцином на простатата. Пациенти с ДХП и високи серумни нива на ПСА са проследени в контролирани клинични изпитвания чрез серийно изследване на серумното ниво на ПСА и серийни биопсии на простатата. В тези изпитвания за ДХП, финастерид не е променил степента на откриване на простатния карцином и общата честота на простатния карцином не се е различавала значително при пациенти, лекувани с финастерид в сравнение с тези на плацебо.

Препоръчва се ректално туширане, както и другите насочени изследвания за карцином на простатата да се извършат преди започване на терапия с Пенестер, както и периодично след това. Серумният ПСА също така се използва за откриване на простатния карцином. Най-общо, базално ниво на ПСА $> 10 \text{ ng/ml}$ (Hybritech) дава повод за продължаване на изследванията и преценяване необходимостта от извършване на биопсия; при нива на ПСА между 4 и 10 ng/ml е препоръчително да се продължат изследванията. Има значително съвпадане в нивата на ПСА сред мъжете с и без простатен карцином. Следователно, при мъжете с ДХП, нормалните нива на ПСА не изключват наличието на простатен карцином, независимо от лечението с финастерид. Базални нива на ПСА $< 4 \text{ ng/ml}$ не изключват наличие на простатен карцином.

Финастерид предизвиква понижаване на серумните ПСА-концентрации с приблизително 50% при пациенти с ДХП, дори и при наличие на карцином на простата. Това намаляване на серумните нива на ПСА при пациенти с ДХП, лекувани с финастерид, трябва да се има предвид при интерпретиране на ПСА-данните, както и да не се изключва вероятността за наличие на простатен карцином. Това намаляване е предвидимо в рамките на цялостното вариране на стойностите на ПСА, въпреки че може да се променя при отделните пациенти. Анализът на ПСА данните от над 3000 пациента в 4-годишното, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване финастерид Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS) потвърждават, че при пациенти с типични симптоми, лекувани с финастерид в продължение на шест месеца и повече, стойностите на ПСА следва да се удвояват, за да се сравняват с нормалните граници при нелекувани мъже. Това преизчисляване на нивата на ПСА запазва чувствителността и специфичността на ПСА оценката и поддържа възможностите ѝ за откриване на простатния карцином.

Всяко продължително повишение на ПСА нивата, при пациенти, третирани с финастерид, трябва внимателно да се интерпретира, като се има предвид и лош къмплайънс към лечението с Пенестер.

Процентът на свободния ПСА (съотношението на свободния към общия ПСА) не се намалява значително от финастерид. Съотношението на свободния към общия ПСА остава постоянно, дори под въздействието на финастерид. Не е необходимо да се преизчислява стойността на процента свободен ПСА, когато този показател се използва като средство за откриване на простатен карцином.

Влияние върху лабораторните тестове
Ефект върху нивата на ПСА



Серумната концентрация на ПСА показва корелация с възрастта на пациентите и с размера на простатата, а размерът на простатата е в корелация с възрастта на пациентите. Когато се интерпретират лабораторните изследвания на ПСА трябва да се има предвид факта, че нивата на ПСА се понижават при пациенти, лекувани с финастерид. При повечето пациенти се наблюдава бързо понижаване на ПСА-нивото през първите месеци на лечението, след което те се стабилизират до нови базални стойности. Посттерапевтичните базални нива достигат половината от предтерапевтичната им стойност. Следователно, при пациенти с типични симптоми, лекувани с финастерид в продължение на шест месеца и повече, нивата на ПСА трябва да се удвоят, за да бъдат сравними с нормалните граници при нелекувани мъже. За клинично тълкуване (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Ефекти върху ПСА и откриването на простатен карцином).

Рак на гърдата при мъже

По време на клинични изпитвания и постмаркетинговия период е съобщено за рак на гърдата при мъже приемащи финастерид 5 mg. Лекарите трябва да уведомят техните пациенти незабавно да съобщават за всякакви промени в областта на гърдите като бучки, болка, гинекомастия или секретиране на зърното.

Употреба в педиатрията

Финастерид не е предназначен за употреба при деца. Сигурността и ефективността при деца не е изследвана.

Експозиция

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да вземат този лекарствен продукт.

Чернодробна недостатъчност

Не е проучвано влиянието на чернодробна недостатъчност върху фармакокинетиката на финастерид.

Промени в настроението и депресия

Промени в настроението, включително депресивно настроение, депресия и по-рядко суицидна идеация са съобщавани при пациенти, лекувани с финастерид 5 mg. Пациентите трябва да бъдат проследявани за психични симптоми и ако се появят такива, пациентът трябва да бъде посъветван да потърси медицинска помощ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени взаимодействия

Не са установени клинично значими лекарствени взаимодействия. Финастерид се метаболизира главно чрез системата на P450 3A4, но не изглежда да я повлиява значително. Въпреки, че рискът финастерид да повлиява фармакокинетиката на други лекарства е оценен като нисък, е вероятно инхибиторите и индукторите на цитохром P450 3A4 да повлияят плазмената концентрация на финастерид. Все пак на базата на установени граници за безопасност, всяко повишение, дължащо се на едновременната употреба на такива инхибитори, е малко вероятно да има клинично значение. Съединения, които са били проучвани при лекувани пациенти са пропранолол, дигоксин, глибурид, варфарин, теофилин, антипирин и не са открити клинично значими взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Финастерид е противопоказан за употреба при жени, които са или може потенциално да бъдат бременни (вж. точка 4.3 Противопоказания).



Поради способността на тип II 5 α -редуктаза инхибитори да потискат преминаването на тестостерон към дихидротестостерон, тези лекарства, включително финастерид, може да са причина за аномалия на външните полови органи на мъжкия фетус, когато се прилагат при бременни жени.

Контактът с финастерид-риск за мъжкия фетус

Жени, които са или може потенциално да бъдат бременни, не трябва да имат контакт със смакчани или счупени таблетки Пенестер, защото е възможна абсорбция на финастерид с последващ потенциален риск за фетус от мъжки пол (вж. точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене *Бременност*). Таблетките Пенестер са обвити и предпазват от контакт с активната съставка, поради което не трябва да се чупят или смакчкат. Малки количества финастерид са открити в семенната течност на индивиди приемащи финастерид 5 mg/дневно. Ако майката е забременяла от мъж, лекуван с финастерид, не е известно неблагоприятното повлияване на мъжкия фетус. Когато интимният партньор на пациента е или може да е бременна, се препоръчва на пациента да минимизира експозиция на партньора си към семенна течност.

Кърмене

Финастерид не е предназначен за употреба при жени.

Не е известно, дали финастерид се екскретира в човешкото мляко.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма сведения, които да предполагат, че финастерид се отразява върху възможността за шофиране или използване на машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Много чести нежелани реакции са импотентност и намалено либидо. Тези нежелани реакции се срещат рано в хода на лечението и отзвучават с продължаване на лечението при болшинството от пациентите.

Нежеланите реакции докладвани по време на клинични изпитвания и/или след пускането на продукта на пазара са описани в таблицата по-долу.

Честотата на нежеланите реакции се класифицира на базата на следните показатели:

много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Честотата на нежеланите реакции, съобщени по време на пускането на продукта на пазара не може да бъде класифицирана, тъй като те са получени от спонтанни съобщения.

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на имунната система	с неизвестна честота	реакции на свръхчувствителност, включително подуване на устните и лицето
Психични нарушения	чести	понижено либидо
	с неизвестна честота	депресия, понижено либидо, които продължават и след преустановяване на лечението, тревожност
Сърдечни нарушения	с неизвестна честота	палпитация
Хепатобилиарни нарушения	с неизвестна честота	повишение на чернодробните ензими
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	нечести	обрив
	с неизвестна честота	пруритус, уртикария
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	чести	импотентност
	нечести	нарушение в еякулацията



		болестност в гърдите, нарастване на гърдите
	с неизвестна честота	болка в тестисите, еректилна дисфункция, която продължава и след прекратяване на лечението; мъжки стерилитет и/или влошено качество на спермата
Изследвания	чести	намален обем на еякулата

В допълнение, докладвано е следното в клинични изпитвания и след пускане продукта на пазара: рак на гърдата при мъже (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Медицинска Терапия на Симптоми от Простата (МТСП)

МТСП изпитването сравнява финастерид 5 mg дневно (n=768), доксазосин 4 или 8 mg дневно (n=756), комбинирана терапия на финастерид 5 mg дневно и доксазосин 4 или 8 mg дневно (n=756) и плацебо (n=737). В това изпитване профилът на безопасност и поносимост на комбинираната терапия в повечето случаи съответства с профилите на отделните компоненти. Честотата на нарушена еякулация при пациенти, получаващи комбинирана терапия е подобна на общата честота на тази нежелана реакция за двете монотерапии.

Други дългосрочни данни

В 7-годишно, плацебо контролирано изпитване, включващо 18 882 здрави мъже, от които 9060 са имали тънкоиглена простатна биопсия за анализ, простатен карцином е установен при 803 (18,4 %) от мъжете, получаващи финастерид, и при 1147 (24,4 %) от мъжете, получаващи плацебо. В групата с финастерид, 280 (6,4 %) от мъжете са имали простатен карцином с Gleason скор 7-10, установен при тънкоиглена простатна биопсия, спрямо 237 (5,1 %) от мъжете в плацебо групата. Допълнителните анализи предполагат, че увеличеният дял на нискодиференциран карцином на простатата може да бъде обяснен с ефекта на финастерид върху обема на жлезата, и свързаните с това различни условия при взимането на материал за хистологично изследване и диагностициране на тумора. От общия брой случаи на простатен карцином, диагностицирани в това изпитване, 98 % са класифицирани като интракапсуларни (клиничен стадий T1 или T2) при диагностицирането. Клиничната значимост на Gleason скор 7-10 данните е неизвестна.

Данни от лабораторни тестове

Когато се интерпретират резултатите от лабораторните тестове, трябва да се има предвид факта, че нивата на PSA са намалени при пациенти лекувани с финастерид (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). При повечето пациенти, бързо намаление на PSA се наблюдава през първите месеци от лечението, след което нивата на PSA се стабилизират до ново базално ниво, което след преустановяване на лечението е със стойности близки до половината от стойността преди лечение. Ето защо, при пациенти, лекувани с финастерид за шест месеца или повече, стойностите на PSA могат да са два пъти повече в сравнение с нормалните стойности при нелекувани мъже.

За клинично тълкуване вижте точка 4.4 Ефекти върху специфичен простатен антиген (PSA) и откриване на рак на простатата.

Не се наблюдава разлика в стандартни лабораторни тестове при пациенти, лекувани с плацебо или с финастерид.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.



Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

4.9 Предозиране

Пациенти, получавали единични дози финастерид до 400 mg и многократни дози финастерид до 80 mg/дневно в продължение на три месеца не са показали странични ефекти. Не се изисква никакво специфично лечение при предозиране на финастерид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Инхибитори на тестостерон-5-алфа-редуктаза

АТС код: G04CB01

Доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) настъпва при болшинството мъже на възраст над 50 години и болестността от ДПХ нараства с възрастта. Епидемиологични проучвания внушават, че уголемяването на простатната жлеза е свързано с трикратно увеличаване на риска от остра задръжка на урината и простатна хирургия. Мъжете с уголемени простати са също така 3 пъти по-застрашени от изява на умерени до тежки уринарни симптоми или от намаляване на уринарния поток, отколкото мъжете с неуголемена простатна жлеза.

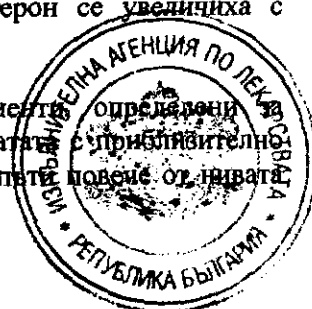
Развитието и увеличаването на простатната жлеза и последващата ДХП са зависими от превръщането на тестостерона в по-активния андроген дихидротестостерон (ДХТ) вътре в простата. Тестостеронът, секретирани от тестикулите и надбъбречните жлези, се превръща бързо в ДХТ чрез Тип II 5 α -редуктазата, предимно в простатната жлеза, черния дроб и кожата, в които тъкани след това се свързва предимно с клетъчните ядра.

Финастерид е конкурентен инхибитор на човешката Тип II 5 α -редуктазата, с която бавно формира устойчив ензимен комплекс. Разграждането на този комплекс е изключително бавен процес ($t_{1/2}$ ~ 30 дни). In vitro и in vivo, финастерид показва, че е специфичен инхибитор на Тип II 5 α -редуктазата и няма афинитет към андрогенния рецептор.

Единична доза от 5 mg финастерид предизвиква бърза редукция в серумната концентрация на ДХТ, като най-силен ефект се наблюдавал след 8 часа. Докато плазменото ниво на финастерид варира в продължение на 24 часа, нивото на серумния ДХТ остава непроменено през този период, което показва, че плазмените концентрации на лекарството не корелират директно с плазмените концентрации на ДХТ.

При пациенти с ДХП, даваният в продължение на 4 години, в доза от 5 mg дневно финастерид редуцира концентрациите на циркулиращия ДХТ приблизително със 70 % и е свързан с умерено намаляване на простатния обем с приблизително 20 %. Освен това, ПСА бе редуциран с около 50 % от измереното изходно ниво, което предполага намаляване растежа на простатните епителни клетки. Супресията на ДХТ и регресията на хиперпластичната простата и съпътстващото намаление на ПСА нивата се запазиха при изследвания, продължили до 4 години. По време на последните, нивата на циркулиращия тестостерон се увеличиха с приблизително 10-20 %, но се запазиха във физиологичните граници.

Когато финастерид е даван в продължение на 7-10 дни на пациенти с простатектомия, лекарството е причинило намаляване на ДХТ в простатата с приблизително 80%. Концентрациите на тестостерон в простатата са се увеличили 10 пъти повече от нивата преди лечението.



При здрави доброволци, третиран с финастерид в продължение на 14 дни, прекъсването на терапията води до връщане на стойностите на ДХТ за около 2 седмици на нивото им отпреди лечението. При пациенти, лекувани три месеца, обемът на простатата, който намалява с приблизително 20 %, достига близо до първоначалното ниво след около 3 месеца след спиране на терапията.

Сравнен с плацебо, финастерид няма ефект върху нивата на циркулиращия кортизол, естрадиол, пролактин, тиронид-стимулиращия хормон или тироксин. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху плазмения липиден профил (т. е. общ холестерол, липопротеини с ниска плътност, липопротеини с висока плътност и триглицериди) или върху костната минерална плътност. Увеличение с приблизително 15 % на лутеинизиращия хормон (ЛХ) и 9% на фоликуло- стимулиращия хормон (ФСХ) е наблюдавано при пациенти, лекувани 12 месеца; тези нива, обаче, не надхвърлят физиологичните граници. Стимулираните от гонадотропин-рилизинг хормон (ГОХ) ЛХ и ФСХ, не променят нивата си, което показва, че регулаторният контрол на хипофизно-тестикуларната ос, не е засегнат. 24-седмично лечение с финастерид целящо да определи параметрите на семенната течност при здрави доброволци от мъжки пол, не разкрива клинично значим ефект върху концентрацията, подвижността, морфологията или рН на семенната течност. Наблюдава се средно намаляване на обема на еякулата с 0,6 ml като заедно с това намалява общото количество на спермата в еякулата. Тези параметри остават в нормални граници, и претърпяват обратно развитие след спиране на терапията.

Финастерид показва, че инхибира C_{19} и C_{21} стероидния метаболизъм, а оттук изглежда инхибиращ ефект както върху чернодробното, така и върху периферното действие на Тип II 5 α -редуктазната активност. Значително са били редуцирани и серумните метаболити на ДХТ андростендиол глюкуронид и андростерон глюкуронид. Този метаболитен модел е подобен на наблюдавания при индивиди с генетичен недостиг на Тип II 5 α -редуктаза, които имат подчертано ниски нива на ДХТ и малка простата, и не развиват ДХП. Тези индивиди имат вродени урогенитални дефекти и биохимични отклонения, но нямат други клинично значими увреждания, причинени от недостига на тип II 5 α -редуктаза.

Клинични изпитвания

Данните от изпитванията, описани по-долу, показващи намален риск от остра задръжка на урината и хирургична намеса, подобряване на симптомите, свързани с ДХП, увеличена скорост на максималния уринарен поток, и намаляване на простатния обем, показват, че финастерид води до обратно развитие на ДХП при мъже с уголемена простата.

Финастерид 5 mg/дневно първоначално е оценен при пациенти със симптоми на ДХП и уголемена простата чрез ректално туширане в две едногодишни, плацебо-контролирани, рандомизирани, двойно- слепи, фаза III изпитвания и техните 5-годишни отворени продължения. От 536 пациенти, първоначално рандомизирани на лечение с финастерид 5 mg/дневно, 234 са завършили допълнителните 5 години от терапията и са били подходящи за анализ. Параметрите за ефикасност на лечението са скората на симптомите, скоростта на максималния уринарен поток, и простатният обем.

Финастерид е оценен по-нататък във финастерид Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS), двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано, 4-годишно многоцентрово изпитване. В това изпитване е оценен ефекта от лечението с финастерид 5 mg/дневно върху симптомите на ДХП и свързаните с нея урологични усложнения (хирургична намеса, като трансуретрална резекция на простатата и простатектомия, или остра задръжка на урината, изискваща катетеризация). 3040 пациенти на възраст между 45 и 78 години, с умерени до тежки симптоми на ДХП и уголемена простата на базата на ректално туширане, са рандомизирани в изпитването (1524 на финастерид, 1516 на плацебо) като 3016 пациента са подходящи за оценка по отношение на ефикасността на лечението. 1883 пациента завършват 4-годишното изпитване (1000 от групата на лечение с финастерид, 883 от групата на плацебо). Също така са оценени максималната скорост на уринарен поток и простатния обем.

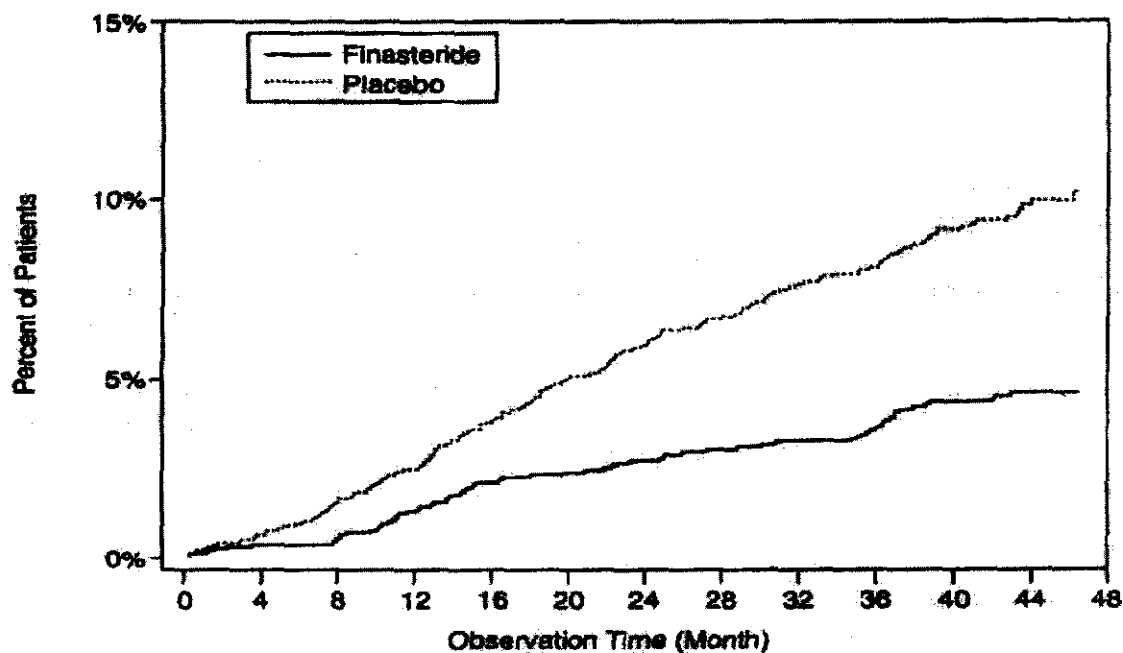


Ефект върху острата задръжката урината и нуждата от хирургична намеса

В 4-годишното изпитване PLESS, хирургична намеса или остра задръжка на урината, изискваща катетеризация, настъпва в 13,2% от пациентите на лечение с плацебо, в сравнение с 6,6% от пациентите на лечение с финастерид, което представлява намаляване на риска от хирургична намеса или остра задръжка на урината с 51 % за период от 4 години. Финастерид намалява риска от хирургична намеса с 55 % (10,1 % за плацебо срещу 4,6% за финастерид) и намалява риска от остра задръжка на урината с 57 % (6,7% за плацебо срещу 2,8% за финастерид). Намаляването на риска между двете групи се е проявило още при първата оценка (4 месец) и е продължило през 4-годишния период на проучването (вж. фигура 1 и 2). Таблица 1 по-долу показва честотата на настъпване и намаляване на риска от урологични усложнения по време на проучването.

Фигура 1

Процент на пациентите, преживели хирургична намеса по повод на ДХП, включваща ТУР



Фигура 2

Процент на пациентите, развили остра задръжка на урината (спонтанна или преципитирана)



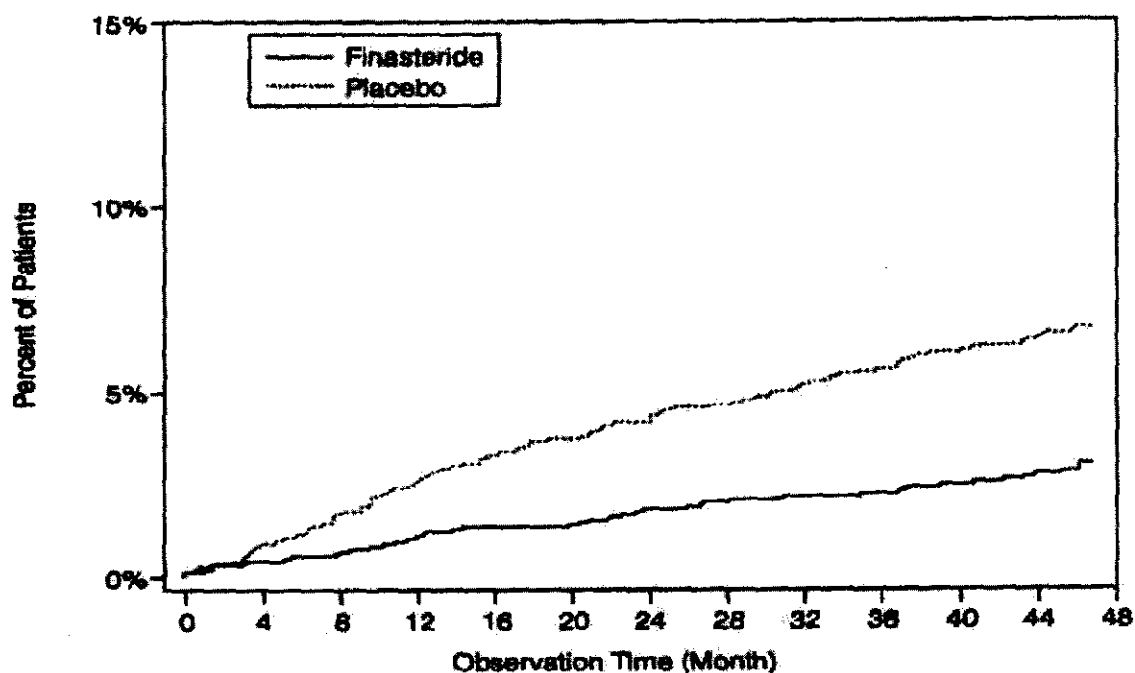


Таблица 1

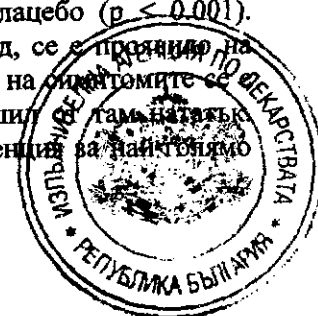
Честота на урологичните инциденти и намаление на риска за период от 4 години			
Урологични инциденти	Процент пациенти		Намаление на риска
	Плацебо (n-1503)	Финастерид 5 mg (n-1513)	
Оперативна интервенция или остра задръжка на урината	13,2 %	6,6 %	51 %*
Оперативна интервенция†	10,1 %	4,6 %	55 %
ТУРП	8,3 %	4,2 %	49 %
Остра задръжка на урината	6,6 %	2,8 %	57 %

† Оперативна интервенция свързана ДХП

* $p > 0,001$ *Ефект върху симптоматичния скор*

В двете едногодишни, фаза III изпитвания, средният скор на всички симптоми е намалял рано в сравнение с изходното ниво през втората седмица на лечението. В сравнение с плацебо, значително подобряване на симптомите е наблюдавано до 7 и 10 месец на тези изпитвания. Въпреки ранното подобряване на уринарните симптоми, наблюдавано при някои пациенти, били са необходими терапевтични опити в продължение най-малко на 6 месеца, за да се оцени дали се постига благоприятен отговор по отношение на облекчаване на симптомите. Подобриенето на симптомите, свързани с ДХП, се поддържа по време на първата година и през следващите 5 години продължение на изпитванията.

Пациентите в 4-годишното изпитване PLESS са имали умерени до тежки симптоми на изходно ниво (средно приблизително 15 точки на базата на 0-34 точкова скала). При пациентите, останали на лечение в продължение на 4 години от проучването, финастерид подобрява скората на симптомите с 3,3 точки, в сравнение с 1,3 точки при групата на плацебо ($p < 0.001$). Подобриенето в скората на симптомите при пациенти, лекувани с финастерид, се е поддържало на първата година и това подобриенето е продължило до 4-тата година. Скорът на симптомите се подобрил при пациентите на плацебо през първата година, но се е влошил след това. Пациенти с умерени до тежки симптоми преди терапията, са имали тенденция за най-голямо подобриенето в скората на симптомите.



Ефект върху максималната скорост на уринния поток

В двете 1-годишни, фаза III изпитвания, до втората седмица максималната скорост на уринния поток значително се е увеличила в сравнение с изходното ниво. В сравнение с плацебо, значително увеличаване на максималната скорост на уринния поток е наблюдавано през 4 и 7 месец на тези изпитвания. Този ефект се поддържа през първата година и по време на допълнителните 5 години на продължение на изпитванията.

В 4-годишното изпитване PLESS, по отношение на максималната скорост на уринния поток, до 4 месец вече е имало ясно разграничаване между групите на лечение в полза на финастерид, което се поддържа по време на цялото изпитване. Средната максимална скорост на уринния поток на изходно ниво е приблизително 11 mL/sec и в двете групи на лечение. При пациентите, които са останали на лечение по време на изпитването и имат данни за уринния поток, подходящи за анализ, финастерид увеличава максималната скорост на уринния поток до 1,9 mL/sec в сравнение с 0,2 mL/sec при групата на плацебо.

Ефект върху простатния обем

В двете 1-годишни, фаза III изпитвания, средният обем на простатата на изходно ниво варира между 40-50 кубични сантиметра. И в двете изпитвания, простатния обем е значително намален в сравнение с изходното ниво и плацебо при първата оценка (3 месец). Този ефект се поддържа по време на първата година и през допълнителните 5 години на продължение на изпитванията.

В 4-годишното изпитване PLESS, простатния обем е оценяван годишно чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) в подгрупа от пациенти (n=284). При пациенти на лечение с финастерид, простатният обем е намален в сравнение както с изходното ниво, така и с плацебо, през цялата продължителност на 4-годишното изпитване. При пациентите в подгрупата, оценявана с ЯМР, и останала на лечение по време на цялото изпитване, финастерид намалява простатния обем с 17,9% (от 55,9 кубични сантиметра преди лечението до 45,8 кубични сантиметра на 4 година) в сравнение с увеличаване на простатата при групата на плацебо с 14,1 % (от 51,3 кубични сантиметра до 58,5 кубични сантиметра; $p < 0,001$).

Простатният обем като прогностичен фактор на терапевтичния отговор

Мета-анализът, обобщаващ 1-годишните данни от седем двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания с подобен дизайн, включващи 4491 пациенти със симптом на ДХП, показват, че при пациенти, лекувани с финастерид, величината на отговора по отношение на симптомите и степента на подобрене на максималната скорост на уринния поток са по-големи при пациенти с уголемена простата (приблизително 40 кубически сантиметра и по-големи) в началото на изпитването.

Допълнителни клинични изпитвания

Уродинамичният ефект на финастерид при лечение на обструкция на отвора на пикочния канал, дължаща се на ДХП, беше определен чрез инвазивни техники в 24-седмично, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване при 36 пациента с умерени до тежки симптоми на уринна обструкция и с максимална скорост на уринния поток по-малка от 15 mL/sec. Намаляване на обструкцията, доказано от значително подобрене в детрузорното налягане и увеличеното средно ниво на уриниране, бе демонстрирано при пациенти, лекувани с 5 mg финастерид, сравнено с плацебо.

Ефектът на финастерид върху обема на периферната и периуретралната зона на приетата при 20 мъже с ДХП беше определен чрез ЯМР в едногодишно, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване. Пациентите, лекувани с финастерид, но не и тези, лекувани с плацебо, претърпяха значимо намаляване [$11,5 \pm 3,2$ cc (SE)] в цялостния размер на жлезата, основно дължащо се на намаляване [$6,2 \pm 3$ cc] в големината на периуретралната зона. Доколкото периуретралната зона е отговорна за обструкцията на изтичането, това намаляване може да обясни благоприятния клиничен отговор, наблюдаван при тези пациенти. Информацията от наскоро приключило 7-годишно плацебо-контролирано изпитване, включващо 8,882 мъже с 55-годишна възраст, без установени изменения при преглед чрез ректално тупиране и ПСА, 8 ng/ml, може да бъде сравнима с тази при мъже лекувани с финастерид за ДХП. В края на

изпитването, са били събрани за анализ данните от тънкоиглена простатна биопсия при 9060 мъже. В това изпитване, простатен карцином е бил установен при 803 (18,4 %) мъже приемащи финастерид и при 1147 (24,4 %) мъже приемащи плацебо (вж. точка 4.8). Финастерид не е показан за намаляване риска от развитие на простатен карцином.

5.2 Фармакокинетични свойства

След приложението на орална доза от ^{14}C -финастерид при мъже, 39 % от нея се отдели чрез урината под формата на метаболити (практически нямаше отделено непроменено лекарство), а 57 % от общата доза се отдели чрез екскрементите. При това изследване, бяха идентифицирани 2 метаболита на финастерид, които притежават само малка част от 5α -редуктаза-инхибиращото действие на финастерид.

В сравнение с интравенозната референтна доза, оралната бионаличност на финастерид е приблизително 80 %. Бионаличността не се влияе от храната. Максималните плазмени концентрации на финастерид се достигат приблизително 2 часа след приложението, а пълната абсорбция - след 6 до 8 часа. Финастерид показва средно 6-часов елиминационен полуживот от плазмата. Свързването с белтъците е приблизително 93 %. Плазменият клирънс и обемът на разпределение на финастерид са съответно приблизително 165 mL/min и 76 l.

Изследване с многократни дозировки е показало бавна акумулация на малки количества финастерид с течение на времето. След дневна доза от 5 mg, устойчивото равновесие е начислено на 8-10 ng/mL, което не се промени с времето.

При по-възрастните, нивото на елиминиране на финастерид е намалено в известна степен. С увеличаване на възрастта, полуживотът се удължава от средния полуживот от, приблизително, 6 часа при мъже на възраст 18-60 години, до 8 часа при мъже, по-възрастни от 70 години. Тези открития не са клинично значими, следователно, няма основание за редуциране на дозата.

При пациенти с хронично бъбречно увреждане, чиито креатининов клирънс варира от 9 до 55 mL/min, отделянето на единична доза ^{14}C -финастерид не е различно от това при здрави доброволци. Свързването с протеини също не се различава при пациентите с бъбречно увреждане. Част от метаболитите, които по принцип се отделят чрез бъбрека, се отделили чрез екскрементите. Следователно, изглежда че фекалната екскреция се увеличава пропорционално на намаляването на уринарната екскреция на метаболити. Коригиране на дозата не е необходимо при пациенти с бъбречно увреждане, които не са на диализа.

Финастерид е бил открит в цереброспиналната течност (ЦСТ) на пациенти, подложени на 7-10-дневно лечение с финастерид, но лекарството не показва преференциално концентриране в ЦСТ. Финастерид бил открит също и в семенната течност на мъже, приемащи 5 mg дневно финастерид. Количеството финастерид в семенната течност било 50 до 100 пъти по малко от онази доза финастерид (5 μg), която не е повлиявала върху нивата на циркулиращия ДХТ при възрастни мъже (вж. точка 5.3).

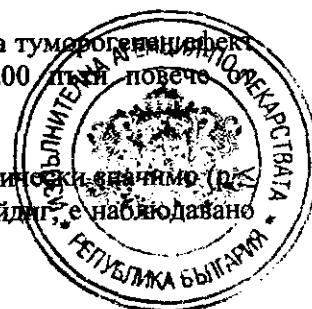
5.3 Предклинични данни за безопасност

Оралната LD_{50} на финастерид, при мъжки и женски мишки, е приблизително 500 mg/kg. Оралната LD_{50} на финастерид при женски и мъжки плъхове е около 400 и 1000 mg/kg респективно.

Карциногенеза и мутагенеза

В продължение на 24-месечно изследване, не е забелязано доказателство за туморогенен ефект при плъхове, приемащи финастерид в дози до 320 mg/kg дневно (3200 пъти повече препоръчаната човешка доза от 5 mg дневно).

По време на 19-месечно изследване за карциногенност при мишки, статистически значимо (p < 0,05) увеличение на инциденти на тестикуларен аденом на клетките на Лайдиг, е наблюдавано



при доза от 250 mg/kg дневно (2500 пъти повече от препоръчителната човешка доза от 5 mg дневно); няма аденоми при мишки, на които са дадени 2,5 или 25 mg/kg дневно (съответно 25 и 250 пъти повече от препоръчителната човешка доза от 5 mg дневно).

Увеличение на инцидентите на хиперплазия на клетките на Лайдиг се наблюдава при 25 mg/kg доза дневно за мишки и ≥ 40 mg/kg дневно - за плъхове (съответно 250 и ≥ 400 пъти повече от препоръчаната човешка доза от 5 mg дневно). Позитивна корелация между пролиферативните промени в клетките на Лайдиг и увеличаване нивата на серумния лутеинизиращ хормон (ЛХ) (2-3 пъти над контролните) се появява и при двата вида гризачи, третиран с високи дози финастерид. Това предполага, че промените в клетките на Лайдиг са вторични от повишените нива на серумния ЛХ и не се дължат на директното действие на финастерид.

Не са забелязани промени в клетките на Лайдиг, свързани с лекарството, нито при плъхове, нито при кучета, третирани една година с финастерид в дози от 20 mg/kg/дневно и 45 mg/kg/дневно (съответно 200 и 450 пъти препоръчаната човешка доза от 5 mg дневно) нито при мишки, третирани 19 месеца с доза от 2,5 mg/kg/дневно (25 пъти препоръчителната човешка доза от 5 mg дневно).

Няма доказателство за мутагенен ефект при *in vitro* изследване на бактериална мутагенеза, изследване на мутагенеза при клетка от бозайник и при *in vitro* изследване в алкална среда. При *in vitro* изследване на хромозомните аберации, се наблюдава известното им покачване, когато яйчникови клетки на Китайски хамстер са третирани с високи концентрации (450-550 μ mol) финастерид. Тези концентрации отговарят на 4000-5000 пъти най-високите плазмени нива при човек, взел обща доза 5 mg. Освен това, концентрациите (450-550 μ mol), използван и при *in vitro* изследванията, са непостижими в биологична система. В *in vivo* изследване на хромозомните аберации при мишки, не е наблюдавано увеличение на свързаните с третирането с финастерид аберации, при третиране с максималната поносима доза (250 mg/kg дневно; 2500 пъти препоръчителната човешка доза от 5 mg дневно).

Изследвания върху репродуктивността

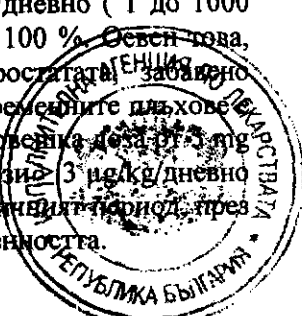
При третирането на половно зрели зайци с 80 mg/kg/дневно финастерид (800 пъти препоръчителната човешка доза от 5 mg дневно) за период до 12 седмици, не е забелязано отражение върху фертилитета, количеството сперма и обема на еякулата.

При половно зрели мъжки плъхове, третирани със същата доза финастерид, няма значими ефекти върху фертилитета след 6- или 12-седмично третиране; когато, обаче, то е продължено до 24 или 30 седмици, се наблюдава значително намаляване на фертилитета и оплодителните способности, както и свързаното с тях значително намаляване теглото на семенните каналчета и простатата. Всички тези ефекти са обратими до 6 седмици след спиране на третирането.

Намаляване фертилитета на плъхове, третирани с финастерид, е вторично на неговото отражение върху вторичните полови органи (простата и семенни мехурчета), изразено в невъзможността за формиране на семенна запушалка (seminal plug). Последната е важна за нормалния фертилитет при плъховете, но няма отношение към човека, при когото не се формират копулаторни запушалки (copulatory plugs). Не се наблюдава, свързано с лечението, отражение върху тестикулите и способностите за чифтосване на плъхове и зайци.

Изследвания върху развитието

Доза-зависимо развитие на хипоспадия се наблюдава при мъжкото поколение на бременни плъхове, приемали финастерид в дози от 100 μ g/kg/дневно до 100 mg/kg/дневно (1 до 1000 пъти препоръчителната човешка доза от 5 mg дневно) в степен от 3,6 до 100 %. Освен това, мъжкото поколение е с намалено тегло на семенните канали и простатата, забавено препуционално разделяне, преходно развитие на гръдни зърна, когато на бременните плъхове е даван финастерид в дози ≥ 30 μ g/kg/дневно (≥ 30 % от препоръчителната човешка доза от 5 mg дневно) и намалено аногенитално пространство при финастерид, даван в дози ≥ 3 mg/kg/дневно (≥ 3 % препоръчителната човешка доза от 5 mg дневно). Оказва се, че критичният период, през който могат да се получат тези ефекти, за плъховете е 16-17-ия ден на бременността.



Гореописаните промени са очаквани фармакологични ефекти на Тип II 5 α -редуктаза-инхибиторите. Много от промените, напр. хипоспадията, наблюдавани при мъжки плъхове, изложени *in utero* на финастерид, са подобни на тези при бебета от мъжки пол с генетичен недостиг на Тип II 5 α -редуктаза. Не са наблюдавани въздействия върху женското поколение, изложено *in utero* на каквато и да е доза финастерид.

Даването на финастерид на плъхове по време на късната бременност и периода на кърмене води до слабо намаление на фертилитета на първото мъжко поколение (3 mg/kg/дневно; 30 пъти препоръчителната човешка доза от 5 mg дневно). Не се наблюдават аномалии в развитието на първото мъжко и женско поколение, родени от зрели, третирани с финастерид мъжки плъхове (80 mg/kg/дневно; 800 пъти препоръчителната човешка доза от 5 mg дневно) и нетретирани женски.

Никакво доказателство за малформации не се наблюдава при фетуси на зайци, изложени *in utero* на финастерид от 6-ия до 18-ия ден на бременността, при дози до 100 mg/kg/дневно (1000 пъти препоръчителната човешка доза от 5 mg дневно).

При конвенционални проучвания с повторни дози токсичен, генотоксичен и карциногенен потенциал на финастерид не се установява специфичен риск при хора. В токсикологични проучвания изследващи репродуктивността при мъжки плъхове се установява намаляване на простатата и теглото на семиналните везикули, редуцира се секрецията от допълнителни полови жлези и се редуцира индекса на фертилитета (вследствие основен фармакологичен ефект на финастерид). Не е ясна връзката между наблюдаваните промени и клиничната симптоматика.

In utero ефектите на изложени на финастерид по време на периода на ембрионалното и фетално развитие, са оценени при резус маймуни (гестационни дни 20-100), вид много по-близък до човешкото развитие, отколкото плъховете или зайците. Интравенозното приложение на финастерид на бременни маймуни в дози от 800 ng/дневно (най-малко 60 до 120 пъти повече от най-високото пресметнато ниво на експозиция на бременни жени към финастерид от семенната течност на мъже, взимащи 5 mg дневно) не води до аномалности в мъжките фетуси. В потвърждение на уместността на резус модела за човешкото фетално развитие, оралното приложение на много висока доза финастерид (2 mg/kg/дневно; 20 пъти препоръчителната човешка доза от 5 mg дневно или приблизително 1-2 милиона пъти най-високото пресметнато ниво на експозиция към финастерид от семенната течност на мъже, взимащи 5 mg дневно) на бременни маймуни, води до външни генитални аномалии в мъжки фетуси. Не са наблюдавани други аномалии при мъжки фетус, и нито свързани с финастерид аномалии в женския фетус независимо от дозата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат,
царевично нишесте,
повидон 30,
натриев нишестен гликолат (тип А),
натриев докузат,
магнезиев стеарат,

Филмово покритие

хипромелоза,
макрогол 6000,



талк,
титанов диоксид (E171),
симетиконова емулсия SE4,
железен оксид, жълт (E172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Съдържание на 1 опаковка:

30 филмирани таблетки (1 блистер x 30 таблетки, 2 блистера x 15 таблетки всеки или 3 блистера x 10 таблетки всеки) в блистер от прозрачно PVC/PVDC/Al фолио, листовка, картонена кутия

Не всички видове опаковки могат да са пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ZENTIVA k.s.,
U kabelovny 130, Dolni Mecholupy,
102 37 Prague 10,
Чешка република

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20060455

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

17.08.2006/07.03.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

31.08.2021 г.

