

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Finasterid Viatris 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg finasteridu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 97,58 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Světle modré, bikonvexní potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Finasterid Viatris je indikován k léčbě a kontrole benigní hyperplazie prostaty (BHP) u pacientů se zvětšenou prostatou s cílem:

- dosáhnout regrese zvětšení prostaty, zlepšit průtok moči a zmírnit symptomy související s BHP
- snížit výskyt akutní retence moče a nutnosti chirurgického výkonu včetně transuretrální resekce prostaty (TURP) a prostatektomie.

Finasterid Viatris se má podávat pouze pacientům se zvětšenou prostatou (objem prostaty vyšší než cca 40 ml).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna 5 mg tableta denně (s jídlem nebo bez jídla). I když zmírnění symptomů lze pozorovat brzy, může být nutná minimální délka léčby 6 měsíců k tomu, aby bylo možno objektivně posoudit dosažení uspokojivé odpovědi na léčbu. Finasterid Viatris lze podávat samostatně nebo v kombinaci s alfa-blokátorem doxazosinem (viz bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti).

Dávkování při poruše funkce jater

Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

Dávkování při poruše funkce ledvin

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu snižena až na 9 ml/min) není nutná úprava dávkování, protože farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce ledvin neprokázaly vliv na eliminaci finasteridu. Finasterid nebyl studován u hemodialyzovaných pacientů.

Dávkování u starších osob

U starších pacientů není nutno dávku nijak upravovat, i když farmakokinetické studie prokázaly mírné snížení rychlosti eliminace finasteridu u pacientů starších 70 let (viz bod 5.2.)

Pediatrická populace

Finasterid Viatris není indikován pro použití u dětí.

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyly stanoveny.

Způsob podání

Pouze perorální podání.

Tablety se polykají celé, nesmí se dělit nebo lámat (viz bod 6.6.).

4.3 Kontraindikace

Finasterid Viatris je kontraindikován u žen (viz body 4.4, 4.6 a 6.6) a u dětí.

Finasterid Viatris je kontraindikován v těchto situacích:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- těhotenství – ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět (viz bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení. Expozice finasteridu – riziko pro plod mužského pohlaví).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Pacienty s velkým množstvím reziduální moči a/nebo výrazně zmenšeným proudem moči je třeba pečlivě sledovat, aby se předešlo obstrukčním komplikacím. U pacientů léčených finasteridem se doporučuje zvážit konzultaci s urologem. Alternativou může být i operace.

Vliv na prostatický specifický antigen (PSA) a detekci karcinomu prostaty

U pacientů s karcinomem prostaty léčených finasteridem 5 mg nebyl dosud prokázán žádný klinický přínos. Pacienti s BPH a zvýšenou hladinou prostatického specifického antigenu (PSA) byli sledováni v kontrolovaných klinických studiích s opakovanými měřeními hodnoty PSA a biopsiemi prostaty. V těchto studiích BPH se nezdálo, že by finasterid 5 mg měnil míru detekce karcinomu prostaty a celkový výskyt karcinomu prostaty se mezi pacienty léčenými finasteridem 5 mg a těmi, kterým bylo podáváno placebo, významně nelišil.

Před zahájením léčby a pravidelně během léčby finasteridem 5 mg je nutno provádět vyšetření prostaty per rectum, stejně tak jako ostatní vyšetření, a doporučuje se vyšetřit prostatický specifický antigen (PSA), aby se vyloučil karcinom prostaty. Obecně zjištění hodnoty PSA > 10 ng/ml (Hybritech) vybízí k dalšímu zhodnocení a zvážení biopsie; u hodnot PSA 4 – 10 ng/ml se další zhodnocení doporučuje. Rozsah hodnot PSA se může u mužů jak s karcinomem prostaty, tak bez něj do značné míry překrývat. Proto u mužů s BPH léčených finasteridem 5 mg nevylučují normální hladiny PSA karcinom prostaty. Hladina PSA < 4 ng/ml nevylučuje karcinom prostaty.

Finasterid 5 mg působí snížení koncentrace PSA v séru přibližně o 50 % u pacientů s BHP, dokonce i za přítomnosti karcinomu prostaty. Toto snížení sérových hladin PSA u pacientů s BHP léčených finasteridem 5 mg má být vzato v úvahu při hodnocení PSA a nevylučuje současný výskyt karcinomu prostaty. Tento pokles lze předpokládat v celém rozmezí hodnot PSA, přestože se může u jednotlivých pacientů lišit. Analýza hodnot PSA u více než 3000 pacientů ve čtyřleté dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studii s finasteridem, Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS) potvrdila, že u běžných pacientů léčených finasteridem 5 mg po dobu 6 měsíců a déle je nutné hodnoty PSA vynásobit dvěma pro účely srovnání s normálními hodnotami u neléčených mužů. Tato úprava zachovává senzitivitu a specifickou stanovení PSA i jeho schopnost odhalit karcinom prostaty.

Jakýkoliv přetrvávající vzestup hladiny PSA u nemocných léčených finasteridem 5 mg má být pečlivě vyhodnocen, včetně úvahy, zda pacient nepřestal finasterid 5 mg užívat. Finasterid 5 mg nesnižuje významně hodnotu poměru volného k celkovému PSA a tato hodnota zůstává konstantní i při působení finasteridu 5 mg. Jestliže se hodnota poměru PSA použije jako pomůcka k detekci karcinomu prostaty, není nutná žádná úprava této hodnoty.

Změny nálady a deprese

U pacientů léčených finasteridem 5 mg byly hlášeny změny nálady včetně depresivní nálady, deprese a ojediněle sebevražedných myšlenek. Pacienti mají být sledováni s ohledem na psychiatrické symptomy, a pokud se vyskytnou, má být pacientům doporučeno, aby se poradili s lékařem.

Ovlivnění laboratorních testů

Účinky na hladiny PSA

Sérové koncentrace PSA korelují s věkem pacienta a objemem prostaty. Objem prostaty koreluje s věkem pacienta. Při hodnocení laboratorní výsledků PSA je třeba vzít v úvahu, že hladiny PSA u pacientů léčených finasteridem 5 mg klesají. U většiny pacientů lze pozorovat rychlý pokles PSA v prvních měsících léčby, po kterém se hladiny PSA stabilizují na nových výchozích hodnotách. Hodnoty po léčbě tvoří přibližně poloviční hodnoty před léčbou. Proto u typických pacientů léčených finasteridem 5 mg po dobu šesti měsíců a více je nutné hodnoty PSA zdvojnásobit, aby bylo možné je porovnávat s normálními hodnotami u neléčených mužů. Klinická interpretace viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití, Vliv na prostatický specifický antigen (PSA) a detekci karcinomu prostaty.

Karcinom prsu u mužů

Během klinických hodnocení i v období po uvedení přípravku na trh byl hlášen výskyt karcinomu prsu u mužů užívajících finasterid 5 mg. Lékaři mají své pacienty poučit, aby okamžitě hlásili jakékoliv změny v prsní tkáni jako např. bulky, bolest, gynekomastie nebo výtok z bradavky.

Pediatrická populace

Finasterid není indikován pro použití u dětí.
Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku finasteridu nebyl studován. U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje opatrnost, protože u takových pacientů mohou být plazmatické hladiny finasteridu zvýšeny (viz bod 4.2).

Laktóza

Tablety obsahují monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky. Finasterid je metabolizován primárně přes cytochrom P450 3A4 systém, ale nezdá se, že by ho významně ovlivňoval. Přestože riziko, že finasterid ovlivňuje farmakokinetiku jiných léků, se odhaduje jako malé, je pravděpodobné, že inhibitory a induktory cytochromu P450 3A4 budou mít vliv na plazmatickou koncentraci finasteridu. Nicméně, na základě bezpečnostního rozmezí, není pravděpodobné, že by jakékoli zvýšení hladiny způsobené souběžným užíváním s inhibitory bylo klinicky významné. Mezi léčivé přípravky, které byly testovány u mužů a nebyly u nich zjištěny žádné klinicky významné interakce, patří propranolol, digoxin, glibenklamid, warfarin, teofylin a fenazon.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Finasterid Viatrix je kontraindikován pro použití u těhotných žen nebo u žen, které by mohly být těhotné, (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Kvůli schopnosti inhibitorů 5 α -reduktázy typu II (včetně finasteridu) inhibovat přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron mohou tato léčiva způsobit abnormality zevních pohlavních orgánů plodů mužského pohlaví, pokud jsou podána těhotným ženám (viz bod 4.3, 5.3 a 6.6).

Expozice finasteridu – riziko pro plod mužského pohlaví

Těhotné ženy nebo ženy, které by mohly být těhotné, se nesmí dotýkat rozdrcených ani rozlomených tablet přípravku obsahujícího finasterid z důvodu možnosti absorpce finasteridu a následného rizika pro plod mužského pohlaví (viz bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení). Tablety přípravku Finasterid Viatrix jsou potahované, což při normální manipulaci zabrání kontaktu s účinnou látkou, za předpokladu že nedojde k jejich rozbití či rozdrcení.

Malé množství finasteridu bylo nalezeno ve spermatu u pacientů užívajících 5 mg finasteridu denně. Není známo, zda může dojít k negativnímu vlivu na plod, pokud je matka vystavena spermatu pacienta léčeného finasteridem. Pokud je sexuální partnerka muže léčeného finasteridem těhotná nebo pokud je možné, že je těhotná, doporučuje se snížit expozici spermatu na minimum (viz body 5.2 a 5.3).

Kojení

Finasterid Viatrix 5 mg tablety není indikován pro použití u žen.

Není známo, zda je finasterid vylučován do mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici žádné údaje, které by naznačovaly, že finasterid ovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky jsou impotence a snížení libida. Tyto nežádoucí účinky se obvykle vyskytují na začátku léčby a u většiny pacientů při pokračování léčby ustoupí.

Nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studií a/nebo po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce níže.

Frekvence nežádoucích účinků je určována následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Frekvenci nežádoucích účinků hlášených po uvedení přípravku na trh nelze stanovit, protože jsou odvozeny ze spontánních hlášení.

Třída orgánových systémů	Frekvence: nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	<i>Není známo:</i> hypersenzitivní reakce, jako je angioedém (včetně otoku rtů, jazyka, hrdla a obličeje)
Psychiatrické poruchy	<i>Časté:</i> snížené libido <i>Není známo:</i> deprese, snížené libido, které pokračuje i po ukončení léčby, úzkost, sebevražedné myšlenky
Srdeční poruchy	<i>Není známo:</i> palpitace
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Není známo:</i> zvýšení hladin jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Méně časté:</i> vyrážka <i>Není známo:</i> pruritus, kopřivka
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<i>Časté:</i> impotence <i>Méně časté:</i> poruchy ejakulace, citlivost prsů, zvětšení prsů <i>Velmi vzácné:</i> výtok z prsu, bulky v prsu, které byly u jednotlivých pacientů chirurgicky odstraněny <i>Není známo:</i> bolestivost varlat, hematospermie, erektilní dysfunkce, která pokračuje i po ukončení léčby, mužská infertility a/nebo špatná kvalita spermatu*
Vyšetření	<i>Časté:</i> snížení objemu ejakulátu

Navíc byl hlášen v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh následující nežádoucí účinek: karcinom prsu u mužů (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

* Normalizace nebo zlepšení kvality spermatu byly zaznamenány po vysazení finasteridu.

Studie MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms)

Ve studii MTOPS byly srovnávány účinky finasteridu 5 mg/den (n=768), doxazosinu 4 či 8 mg/den (n=756), kombinované léčby finasteridem 5 mg/den a doxazosinem 4 či 8 mg/den (n=786), s placebem (n=737). V této studii profil bezpečnosti a tolerance kombinované léčby obecně odpovídal profilu

jednotlivých látek. Četnost poruch ejakulace u pacientů podstupujících kombinovanou léčbu byla srovnatelná s incidencí těchto nežádoucích účinků u obou skupin pacientů s monoterapií.

Laboratorní testy

Při hodnocení laboratorních hodnot PSA je třeba vzít v úvahu skutečnost, že u nemocných léčených finasteridem hladina PSA obecně klesá (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Další údaje z dlouhodobého sledování

V sedmileté placebem kontrolované studii, do níž bylo zařazeno 18 882 zdravých mužů, přičemž z uvedeného počtu byly u 9 060 jedinců pro analýzu získány údaje z biopsie prostaty, byl karcinom prostaty zjištěn u 803 (18,4 %) mužů, jimž byl podáván finasterid 5 mg a u 1 147 (24,4 %) mužů, kteří dostávali placebo. Ve skupině s finasteridem 5 mg mělo karcinom prostaty se skóre 7 - 10 podle Gleasona 280 (6,4 %) mužů oproti 237 (5,1 %) mužům v placebové skupině. Další analýzy naznačily, že zvýšení prevalence karcinomu prostaty vysokého stupně pozorované ve skupině s finasteridem 5 mg lze vysvětlit pomocí detekční bias způsobené účinky finasteridu na objem prostaty. Z celkového počtu případů karcinomu prostaty diagnostikovaných v této studii jich přibližně 98 % bylo klasifikováno jako intrakapsulární (klinické stadium T1 nebo T2). Klinický význam skóre 7 – 10 podle Gleasonovy klasifikace není znám.

Karcinom prsu

Ve 4-6leté placebem kontrolované studii (MTOPS), do níž bylo zařazeno 3 047 mužů, byly zjištěny 4 případy karcinomu prsu u mužů, jimž byl podáván finasterid, a nebyl zjištěn žádný případ u mužů, kteří nedostávali finasterid. Během 4leté placebem kontrolované studie PLESS, do níž bylo zařazeno 3 040 mužů, byly zjištěny 2 případy karcinomu prsu u mužů, kteří dostávali placebo, a nebyl zjištěn žádný případ u mužů, jimž byl podáván finasterid. Během 7letého placebem kontrolovaného testování „Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)“, do něhož bylo zahrnuto 18 882 mužů, byl zjištěn jeden případ karcinomu prsu u mužů, jimž byl podáván finasterid, a jeden případ u mužů, kteří dostávali placebo. Vyskytla se i postmarketingová hlášení karcinomu prsu u mužů užívajících finasterid (viz bod 4.4). Souvislost mezi dlouhodobým užíváním finasteridu a karcinomem prsu není v současné době známa.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Pacienti dostávali jednotlivé dávky finasteridu až do 400 mg a opakované dávky až do 80 mg denně po dobu tří měsíců bez výskytu škodlivých účinků. Není doporučena žádná specifická léčba předávkování finasteridem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory testosteron-5-alfa reduktázy

ATC kód: G04CB01

Mechanismus účinku

Finasterid je syntetický 4-azasteroid, specifický kompetitivní inhibitor nitro-buněčného enzymu 5-alfa reduktázy typu II. Tento enzym přeměňuje testosteron na silnější androgen dihydrotestosteron (DHT). Pro svou normální funkci a růst jsou prostata a následně i hyperplastická prostatická tkáň závislé na přeměně testosteronu na DHT. Finasterid nemá žádnou afinitu k androgennímu receptoru.

Farmakodynamické účinky

Klinické studie prokazují rychlé snížení hladin DHT v séru o 70 %, což vede ke snížení objemu prostaty. Po 3 měsících dochází ke snížení objemu prostaty přibližně o 20 % a zmenšování pokračuje až na snížení objemu přibližně o 27 % po 3 letech. Také došlo ke snížení PSA ze základních hodnot asi o 50%, což naznačuje zpomalení růstu epiteliálních buněk prostaty. Snížení hladin DHT a regrese hyperplastické prostaty společně se snížením hladin PSA bylo pozorováno po celou dobu čtyřletých studií. V těchto studiích byly hladiny cirkulujícího testosteronu zvýšeny asi o 10-20%, i když se pohybovaly v mezích fyziologických hodnot. Ke zřetelnému snížení dochází v periuretrální zóně bezprostředně obklopující uretru. Urodynamická vyšetření rovněž potvrdila významné snížení tlaku detrusoru jako výsledek snížené obstrukce.

Významného zlepšení maximální rychlosti průtoku moči v porovnání se stavem na začátku léčby bylo dosaženo již po několika týdnech. Rozdíly oproti placebo byly dokumentovány po 4 respektive po 7 měsících.

Všechny parametry účinnosti se při čtyřletém sledování udržely.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinky čtyřleté léčby finasteridem na výskyt akutní retence moče, potřeby chirurgického výkonu, skóre symptomů a na objem prostaty:

V klinických studiích u pacientů se středně závažnými až závažnými symptomy BHP, diagnostikovanou při vyšetření per rectum a s nízkým reziduálním objemem moče snížil finasterid výskyt akutní retence moče během 4 let ze 7/100 na 3/100 a potřebu chirurgického výkonu (TURP nebo prostatektomie) z 10/100 na 5/100. Toto snížení bylo spojeno se zlepšením skóre symptomů QUASI-AUA (rozmezí 0 – 34) o dva body, přetrvávajícím snížením objemu prostaty o přibližně 20 % a přetrvávajícím zvýšením rychlosti průtoku moči.

Dávka finasteridu 5 mg/den byla nejprve hodnocena u pacientů se symptomy BPH a zvětšeným objemem prostaty zjištěným palpací ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených studiích kontrolovaných placebem s délkou trvání 1 rok a dalším otevřeným pětiletým prodloužením.

Z 536 pacientů, kterým byl na počátku náhodně podáván finasterid v dávce 5 mg/den, prošlo 234 dalším pětiletým obdobím léčby a mohlo být zhodnoceno. Použitými cílovými parametry účinnosti byly, maximální rychlost průtoku moči, objem prostaty a skóre symptomů.

Finasterid byl dále hodnocen ve studii PLESS (Long-Term Efficacy and Safety Study), dvojitě zaslepené, randomizované, multicentrické studii kontrolované placebem s délkou trvání 4 roky.

V této studii byly hodnoceny účinky léčby finasteridem 5 mg/den na symptomy BPH a urologické projevy spojené s BPH (chirurgický výkon [např. transuretrální resekce prostaty a prostatektomie] nebo akutní retence moči vyžadující katetrizaci). V této studii bylo randomizováno 3040 pacientů ve věku 45 až 78 let se středně závažnými až závažnými symptomy BPH a se zvětšenou prostatou ověřenou palpací (1524 ve skupině s finasteridem a 1516 ve skupině s placebem); u 3016 pacientů byla hodnocena účinnost léčby. Celou čtyřletou studii dokončilo 1883 pacientů (1000 ve skupině s finasteridem a 883 ve skupině s placebem). Byla také hodnocena maximální rychlost průtoku moči a objem prostaty.

Vliv na akutní retenci moči a potřebu chirurgického zákroku

Ve studii PLESS bylo třeba provést chirurgický zákrok nebo došlo k akutní retenci moči u 6,6 % pacientů, kterým byl podáván finasterid a 13,2 % pacientů dostávajících placebo, což představuje 51% snížení rizika chirurgického zákroku či akutní retence moči v průběhu 4 let. Finasterid snížil riziko chirurgického zákroku o 55% (10,1% u placeba ve srovnání s 4,6% u finasteridu) a riziko akutní retence moči o 57% (6,6% u placeba ve srovnání s 2,8% u finasteridu). Snížení relativního rizika mezi léčenými skupinami bylo nejvíce patrné při prvním hodnocení (4 měsíce) a přetrvávalo po celou dobu čtyřleté studie.

Vliv na výskyt příznaků

V obou jednoletých studiích III. fáze bylo celkové snížení symptomů pozorováno po druhém týdnu. K výraznému zlepšení oproti placebo došlo v těchto studiích v 7. až 10. měsíci. I když u některých pacientů bylo zlepšení symptomů zaznamenáno brzy, pro zhodnocení, zda došlo k prospěšnému zmírnění příznaků, bylo obvykle třeba provést studii léčby trvající alespoň 6 měsíců. Zlepšení příznaků BPH přetrvávalo během prvního roku a také u těchto prodloužených studií dalších 5 let.

U pacientů ve čtyřleté studii PLESS byly na počátku pozorovány středně závažné až závažné příznaky (průměrné skóre asi 15 bodů ve stupnici od 0 do 34 stupňů). U pacientů léčených po dobu celé studie (4 roky) zlepšil finasterid skóre symptomů o 3,3 body ve srovnání s 1,3 body ve skupině s placebem ($p < 0,001$). V prvním roce bylo pozorováno zlepšení výskytu příznaků u pacientů léčených finasteridem a toto zlepšení pokračovalo až do 4. roku. Ke zlepšení výskytu příznaků došlo během prvního roku i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, ale pak se příznaky opět zhoršily. Pacienti se středně závažnými až závažnými příznaky při zařazení vykazovali tendenci ke zlepšení příznaků.

Vliv na maximální rychlost průtoku moči

V obou jednoletých studiích III. fáze se ve druhém týdnu maximální rychlost průtoku moči ve srovnání s počáteční rychlostí významně zvýšila. Ve srovnání s placebem bylo významné zvýšení maximální rychlosti průtoku moči zaznamenáno v těchto studiích ve 4. a 7. měsíci. Tento účinek přetrvával během prvního roku a udržel se i během následujících 5 let prodloužených studií.

Ve čtyřleté studii PLESS došlo ve 4. měsíci ke zřetelnému oddělení skupin co se týče maximální rychlosti průtoku moči ve prospěch finasteridu, a to pokračovalo do konce studie. Průměrná hodnota maximální rychlosti průtoku moči před započítáním studie byla u obou sledovaných skupin asi 11 ml/s. U pacientů, u kterých byla léčba prováděna po dobu celé studie a byla k dispozici data pro hodnocení rychlosti průtoku moči, zvýšil finasterid maximální rychlost průtoku moči o 1,9 ml/s ve srovnání s 0,2

ml/s ve skupině s placebem.

Vliv na velikost prostaty

V obou jednoletých studiích III. fáze se průměrná velikost prostaty před započítáním léčby pohybovala v rozmezí 40-50 cm³. V obou studiích se při prvním hodnocení (3. měsíc studie) velikost prostaty významně snížila ve srovnání s počátečními hodnotami i se skupinou s placebem. Tento účinek přetrval v průběhu prvního roku a udržel se i během následujících 5 let prodloužených studií.

Ve čtyřleté studii PLESS byla u podskupiny pacientů (n=284) hodnocena velikost prostaty pomocí magnetické tomografie. U pacientů léčených finasteridem se velikost prostaty ve srovnání s počátečními hodnotami i se skupinou s placebem snižovala po celou dobu čtyřleté studie. U pacientů podskupiny, u které byla provedena magnetická tomografie a která byla léčena po celou dobu trvání studie, snížil finasterid velikost prostaty o 17,9% (z počátečních 55,9 cm³ na 45,8 cm³ na konci čtyřletého období) ve srovnání se zvýšením o 14,1% (z 51,3 cm³ na 58,5 cm³) ve skupině s placebem (p < 0,001).

Velikost prostaty jako predikční faktor odpovědi na léčbu

Metaanalýza, ve které byly zkombinovány údaje za jeden rok ze sedmi dvojité zaslepených studií kontrolovaných placebem provedených podle podobného schématu na 4491 pacientech se symptomatickou BPH, ukázala, že u pacientů léčených finasteridem, kteří měli před zahájením léčby zvětšenou prostatu (asi 40 cm³ a více), se zvýšil stupeň zlepšení příznaků a maximální rychlost průtoku moči.

Léková terapie prostatických příznaků

Studie lékové terapie prostatických příznaků (MTOPS - The Medical Treatment of Prostatic Symptoms) proběhla jako čtyř- až šestiletá studie provedená na 3047 mužích se symptomatickou BPH, kterým byl náhodně podáván finasterid 5 mg/den, doxazosin 4 či 8 mg/den, kombinace finasteridu 5 mg/den a doxazosinu 4 či 8 mg/den, nebo placebo. Primárním cílovým parametrem byla doba do klinické progresy BPH definovaná jako potvrzené zvýšení skóre příznaků o 4 body ze základní hodnoty, akutní retence moči, renální insuficience spojená s BPH, opakované infekce močového ústrojí, nebo urosepsy či inkontinence. Ve srovnání s placebem vedla léčba finasteridem, doxazosinem, či jejich kombinací k významnému snížení rizika klinické progresy BPH o 34, 39, resp. 67 %. Většina projevů (274 z 351) progresy BPH se potvrdila - skóre příznaků se zvýšilo o 4 body; riziko progresy příznaků se ve skupinách s finasteridem, doxazosinem, a jejich kombinací ve srovnání s placebem snížilo o 30, 46, resp. 64%. Akutní retence moči tvořila 41 z 351 projevů progresy BPH; riziko vývoje akutní retence moči se ve skupině s finasteridem, doxazosinem a jejich kombinací ve srovnání s placebem snížilo o 67, 31, resp. 79%. Pouze skupina léčená finasteridem a kombinací léků se významně lišila od skupiny s placebem.

Další klinické studie

Urodynamické účinky finasteridu při léčbě neprůchodnosti močových cest způsobené BPH byly hodnoceny pomocí invazivních technik v dvojité zaslepené studii kontrolované placebem trvající 24 týdnů u 36 pacientů se středně závažnými až závažnými příznaky obstrukce močových cest a maximální rychlostí průtoku moči nižší než 15 ml/s. U pacientů léčených finasteridem v dávce 5 mg, byla ve srovnání s placebem pozorována úleva od neprůchodnosti, jak dokládá významné zlepšení tlaku detrusoru a zvýšení průměrné rychlosti průtoku moči.

Vliv finasteridu na velikost periferní a periuretrální zóny prostaty byl hodnocen pomocí magnetické tomografie u 20 mužů s BPH v dvojité zaslepené studii kontrolované placebem trvající jeden rok. U pacientů léčených finasteridem bylo na rozdíl od mužů dostávajících placebo pozorováno výrazné snížení [$11,5 \pm 3,2 \text{ cm}^3 \text{ SE}$] celkové velikosti prostaty. Toto snížení bylo především důsledkem snížení [$6,2 \pm 3 \text{ cm}^3$] velikosti periuretrální zóny. Jelikož je periuretrální zóna odpovědná za neprůchodnost močových cest, toto snížení by mohlo být odpovědné za příznivou klinickou odpověď pozorovanou u těchto pacientů.

Informace ze sedmileté placebem kontrolované nedávné studie, do níž bylo zařazeno 18 882 mužů, ve věku ≥ 55 let, s normálním nálezem per rectum a PSA $\leq 3,0$ ng/ml, mohou být relevantní pro muže, u kterých se finasterid podává k léčbě BHP. Na konci studie byly u 9 060 jedinců pro analýzu získány údaje z biopsie prostaty. Karcinom prostaty byl zjištěn u 803 (18,4 %) mužů, jimž byl podáván finasterid a u 1 147 (24,4 %) mužů, kteří dostávali placebo (viz také bod 4.8 Nežádoucí účinky, Další údaje z dlouhodobého sledování). Finasterid není určen ke snížení rizika vývoje karcinomu prostaty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost finasteridu podle referenční intravenózní dávky je přibližně 80 %. Vrcholové plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně po 2 hodinách po podání a absorpce je dokončena za 6 - 8 hodin. Biologická dostupnost není ovlivněna jídlem.

Distribuce

Vazba na bílkoviny je přibližně 93 %.

Clearance je přibližně 165 ml/min (70 – 279 ml/min) a distribuční objem je přibližně 76 litrů (44 – 96 litrů). Při opakovaném podávání lze pozorovat akumulaci malého množství finasteridu. Při denní dávce 5 mg byla nejnižší koncentrace finasteridu v ustáleném stavu 8 – 10 ng/ml a zůstávala stabilní v čase.

Biotransformace

Finasterid se metabolizuje v játrech. Finasterid neovlivňuje významně enzymatický systém vázaný na cytochrom P 450. Byly identifikovány dva metabolity s malými inhibičními účinky na 5-alfa reduktázu.

Eliminace

Plazmatický poločas je průměrně 6 hodin (4 – 12 hodin). U mužů starších 70 let je průměrný plazmatický poločas 8 hodin, (rozmezí 6 – 15 hodin).

Po podání radioaktivně značeného finasteridu bylo zhruba 39 % (32 – 46 %) dávky vyloučeno močí ve formě metabolitů. Prakticky žádný nezměněný finasterid nebyl vyloučen močí. Přibližně 57 % (51-64 %) celkové dávky bylo vyloučeno stolicí.

U pacientů s poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu v rozmezí 9 ml/min – 55 ml/min nebyly pozorovány žádné změny v eliminaci finasteridu (viz bod 4.2). Také vazba na bílkoviny se u pacientů s poruchou funkce ledvin nelišila. Podíl metabolitů normálně vylučovaných močí byl vyloučen stolicí. Zdá se tedy, že zvýšení vylučování stolicí je úměrné snížení vylučování metabolitů močí. Dávkování u nedialyzovaných pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat.

Bylo prokázáno, že finasterid prochází hematoencefalickou bariérou. Malé množství finasteridu bylo nalezeno v semenné tekutině léčených pacientů. Ve dvou studiích na zdravých jedincích (n=69),

užívajících 5 mg finasteridu denně po dobu 6-24 týdnů, se hodnoty koncentrace finasteridu ve spermatu pohybovaly od nedetekovatelných (<0,1 ng/ml) až po 10,54 ng/ml. V předchozích studiích, kde se užívaly méně citlivé metody detekce, se u 16 jedinců užívajících 5 mg finasteridu denně pohybovaly koncentrace finasteridu ve spermatu od nedetekovatelných (<0,1 ng/ml) po 21 ng/ml. Množství finasteridu ve spermatu (objem 5 ml ejakulátu) bylo odhadnuto na méně než 50-100 krát nižší než dávka finasteridu (5 mg), která neměla účinek na hodnotu cirkulujícího DHT u mužů (viz také bod 5.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie reprodukční toxicity u samců potkanů prokázaly snížení hmotnosti prostaty a semenných váčků, sníženou sekreci z akcesorních pohlavních žláz a snížený index fertility (způsobený primárním farmakologickým účinkem finasteridu). Klinický význam těchto nálezů není jasný.

Stejně jako u ostatních inhibitorů 5 α -reduktázy byla po podání finasteridu v gestačním období pozorována feminizace samčích plodů potkanů. Intravenózní podání finasteridu gravidním opicím rodu rhesus v dávkách až nad 800 ng denně v celém období vývoje embrya a plodu vedlo ke vzniku abnormalit u samčích plodů. Tyto dávky jsou přibližně 60-120x vyšší než odhadované množství finasteridu ve spermatu muže užívajícího 5 mg finasteridu a než je expozice ženy při kontaktu se spermatem. Aby se potvrdila relevance tohoto modelu vývoje plodu opic rodu rhesus na vývoj plodu u člověka, byl finasterid podán perorálně v dávkách 2 mg/kg/den [systémová expozice (AUC) u opic byla o něco vyšší (3x) než u mužů léčených finasteridem 5 mg nebo přibližně 1-2000000x vyšší, než je odhadované množství finasteridu v spermatu mužů] gravidním samicím a tyto dávky měly za následek abnormality vnějších pohlavních orgánů u samčích plodů. Žádné další abnormality u samčích plodů nebyly pozorovány a žádné abnormality, které by souvisely s finasteridem, nebyly pozorovány u samicích plodů při jakýchkoliv dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza
sodná sůl dokusátu
monohydrát laktózy
magnesium- stearát
předbobtnalý kukuřičný škrob
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
povidon 30

Potahová vrstva:

hypromelosa hyprolosa
oxid titaničitý (E171)
mastek
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry Al/PVC, balení po 15, 20, 28 (kalendářní balení), 30, 60, 90, 100, 112 a 112 (kalendářní balení) tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět, se nesmí dotýkat rozdrcených ani rozlomených tablet přípravku finasterid z důvodu možnosti absorpce finasteridu a následného rizika pro plod mužského pohlaví (viz bod 4.6).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/221/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 5. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 12. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2025