

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Penester 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje finasteridum 5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 77,45 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žluté kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru 7,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

K léčbě benigní hyperplazie prostaty (BHP). Ke snížení rizika akutní retence moči a chirurgických zákroků souvisejících s BHP u pacientů se středně závažnými až závažnými příznaky BHP (viz bod 5.1).

Přípravek Penester má být používán u pacientů se zvětšenou prostatou (objem prostaty přibližně 40 cm³ nebo více).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Monoterapie

Doporučené dávkování finasteridu je jedna 5mg tableta denně.

Kombinovaná terapie s doxazosinem

Doporučuje se následující dávkování:

Penester: 1 potahovaná tableta (5 mg finasteridu) denně.

Doxazosin:

1. týden: 1 mg doxazosinu denně.

2. týden: 2 mg doxazosinu denně.

3. týden: 4 mg doxazosinu denně.

Počínaje 4. týdnem: 4 mg nebo 8 mg doxazosinu denně.

Pro výrazné snížení rizika klinické progresy BHP je nutná titrace dávky nejméně na 4 mg denně (studie MTOPS, viz bod 5.1).

Porucha funkce jater

Dosud nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití finasteridu u pacientů s poruchou funkce jater.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické studie ukázaly, že je-li clearance kreatininu vyšší než 9 ml/min/1,73 m², není nutná žádná úprava dávky. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití finasteridu u pacientů vyžadujících dialýzu.

Starší pacienti

U pacientů od 70 let věku je eliminace finasteridu mírně snížena. Avšak žádná úprava dávky není nutná.

Způsob podání

Přípravek Penester lze užívat buď na prázdný žaludek, nebo s jídlem s dostatečným množstvím tekutin.

Dobu trvání léčby určuje lékař.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Penester není indikován k použití u žen nebo dětí.

Penester je kontraindikován:

- Při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- U žen, které jsou nebo mohou být těhotné (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Léčbu finasteridem je třeba podávat po konzultaci s urologem.

Před zahájením léčby je třeba vyloučit obstrukci z důvodu trilobulárního typu růstu prostaty.

Pacienty s velkým množstvím reziduální moči a/nebo výrazně zmenšeným proudem moči je třeba pečlivě sledovat kvůli možnosti výskytu obstrukčních komplikací. Jedním z řešení je chirurgická léčba.

Vliv na PSA a detekci karcinomu prostaty

U pacientů s karcinomem prostaty léčených finasteridem v dávce 5 mg dosud nebyl prokázán žádný klinický přínos.

Pacienti s BHP a zvýšenými hladinami specifického prostatického antigenu (PSA) byli sledováni v kontrolovaných klinických studiích s opakovaným stanovováním hodnot PSA a biopsiemi prostaty. Tyto studie BHP nebyly určeny ke stanovení rozdílu v míře karcinomu prostaty. Podle těchto BHP studií se nezdálo, že by finasterid v dávce 5 mg měnil míru detekce karcinomu prostaty, a celková incidence karcinomu prostaty u pacientů léčených 5 mg finasteridu nebo placebem se významně nelišila.

Před zahájením terapie finasteridem v dávce 5 mg a později v pravidelných intervalech se doporučuje digitální vyšetření prostaty per rectum, jakož i další vyšetření na vyloučení karcinomu prostaty. Stanovení PSA v séru se rovněž používá k detekci karcinomu prostaty. Obecně lze říci, že hladina PSA >10 ng/ml (Hybritech) je podnětem k dalšímu zhodnocení a zvážení biopsie; u hladin PSA mezi 4 a 10 ng/ml se doporučuje další zhodnocení stavu. U mužů s rakovinou prostaty i bez ní lze pozorovat značné překrývání hodnot PSA. U mužů s benigní hyperplazií prostaty (BHP) tedy není bez ohledu na léčbu finasteridem v dávce 5 mg a při normálních hodnotách PSA vyloučen karcinom prostaty. Hladina PSA < 4 ng/ml nevylučuje karcinom prostaty.

Jakýkoliv přetrvávající vzestup hladiny PSA u pacientů léčených finasteridem v dávce 5 mg musí být pečlivě zhodnocen, včetně úvahy o neuzívání 5 mg finasteridu pacientem.

Finasterid v dávce 5 mg nesnižuje významně poměrnou hodnotu volného PSA (poměr volného k celkovému PSA). Poměr volného k celkovému PSA zůstává konstantní i při působení 5 mg finasteridu. Poměrnou hodnotu volného PSA tedy není třeba matematicky upravovat, je-li součástí diagnostické úvahy při detekci karcinomu prostaty.

Změny nálady a deprese

U pacientů léčených finasteridem v dávce 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 léčivem

Vliv na hladinu PSA

Koncentrace PSA v séru koreluje s věkem pacienta a objemem prostaty a objem prostaty zase koreluje s věkem pacienta. Při hodnocení laboratorní hodnoty PSA je nutné vzít v úvahu, že u pacientů léčených finasteridem v dávce 5 mg hladiny PSA klesají přibližně o 50 %. U většiny pacientů pozorujeme rychlý pokles PSA během prvního měsíce terapie, po tomto období se hodnoty PSA stabilizují na nové hladině. Hladina po léčbě má přibližně poloviční hodnotu hladiny před léčbou. Proto je u typických pacientů léčených 5 mg finasteridu po dobu 6 a více měsíců nutno pro účely srovnání hodnot PSA tyto hodnoty násobit dvěma, mají-li se srovnávat s normálními hodnotami neléčených mužů. Pokles se dá předpokládat v celém rozmezí hodnot PSA, ačkoliv se může individuálně lišit. Analýza hodnot PSA u více než 3 000 pacientů ve 4leté dvojité zaslepené placebem kontrolované studii s finasteridem (Long-Term Efficacy and Safety Study, PLESS) potvrdila, že u typických pacientů léčených finasteridem v dávce 5 mg po dobu 6 měsíců a déle je nutno hodnoty PSA násobit dvěma pro srovnání s normálním rozmezím u neléčených mužů. Tato úprava zachovává senzitivitu a specifitu stanovení PSA i možnost detekce karcinomu prostaty.

Karcinom prsu u mužů

U mužů užívajících finasterid v dávce 5 mg byl v průběhu klinických studií a v postmarketingovém období hlášen karcinom prsu. Lékaři musí poučit své pacienty, aby neprodleně hlásili veškeré změny týkající se jejich prsní tkáně, jako jsou bulky, bolest, gynekomastie nebo výtok z bradavek.

Pediatriká populace

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

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku finasteridu nebyl dosud studován.

Laktosa

Tablety přípravku obsahují monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy 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

Nebyla zjištěna žádná interakce léčivých přípravků, která by měla klinický význam. Finasterid je primárně metabolizován systémem cytochromu P450 3A4, ale nezdá se, že by ho významně ovlivňoval. Přestože je riziko, že finasterid ovlivňuje farmakokinetiku ostatních léčivých přípravků, odhadováno jako malé, je pravděpodobné, že inhibitory a induktory cytochromu P 450 3A4 ovlivňují plazmatické koncentrace finasteridu. Nicméně, na základě stanovených bezpečnostních limitů, jakékoli zvýšení hladin finasteridu v důsledku současného užívání těchto inhibitorů je klinicky nevýznamné. U látek, které byly u člověka testovány, jako propranolol, digoxin, glibenklamid, warfarin, theofylin a fenazon, nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Finasterid je kontraindikován k použití u žen, které jsou nebo mohou být těhotné (viz bod 4.3). Přípravek Penester inhibuje přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron. Pokud by byl přípravek Penester podán těhotné ženě, mohl by způsobit abnormality zevních pohlavních orgánů u plodů mužského pohlaví.

Vystavení vlivu finasteridu – riziko pro plod mužského pohlaví

Ženy, zejména zdravotnické pracovníce, které jsou vystaveny nebezpečí, které jsou těhotné nebo mohou být těhotné, se nesmí dotýkat rozdrčených ani rozlomených tablet obsahujících finasterid z důvodu možnosti absorpce finasteridu a následného rizika pro plod mužského pohlaví (viz bod 4.6). Tablety přípravku Penester jsou potaženy a při běžné manipulaci, pokud nejsou rozlomeny nebo rozdrčeny, ke styku s léčivou látkou nedojde.

Malé množství finasteridu bylo nalezeno ve spermatu pacientů užívajících finasterid v dávce 5 mg denně. Není známo, zda může být negativně ovlivněn plod mužského pohlaví, pokud je jeho matka vystavena spermatu pacienta léčeného finasteridem. Pacientovi, jehož sexuální partnerka je nebo může být těhotná, se doporučuje minimalizovat vystavení partnerky svému spermatu.

Kojení

Finasterid 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 naznačující, že finasterid ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytuje impotence a snížení libida. Tyto nežádoucí účinky se objevují převážně na začátku léčby, později u většiny pacientů odeznívají.

Nežádoucí účinky, které se vyskytly během klinických studií a/nebo po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce níže.

Frekvence nežádoucích účinků je stanovena následovně:

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

Četnost nežádoucích účinků zaznamenaných během postmarketingového sledování nelze stanovit, protože pocházejí ze spontánních hlášení.

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	není známo	reakce z přecitlivělosti, jako je angioedém (včetně otoku rtů, jazyka, krku a obličeje)

Psychiatrické poruchy	časté	snížení libida
	není známo	deprese, snížení libida, které přetrvává po ukončení léčby, úzkost
Srdeční poruchy	není známo	palpitace
Poruchy jater a žlučových cest	není známo	zvýšení hladin jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	méně časté	vyrážka
	není známo	pruritus, kopřivka
Poruchy reprodukčního systému a prsu	časté	impotence
	méně časté	poruchy ejakulace, bolestivost prsů na dotek, gynekomastie. Také byly hlášeny ojedinělé případy sekrece prsů a v souvislosti s gynekomastií vývoj bulek v prsou, které byly u jednotlivých pacientů chirurgicky odstraněny.
	není známo	testikulární bolest, hematospermie, sexuální poruchy (erektální dysfunkce a poruchy ejakulace), které přetrvávají po ukončení léčby, mužská neplodnost a/nebo snížená kvalita semene. Bylo hlášeno, že po přerušení léčby finasteridem došlo k normalizaci nebo zlepšení kvality spermatu.
Vyšetření	časté	snížený objem ejakulátu

Dále bylo zaznamenáno v klinických studiích a postmarketingovém sledování: karcinom prsu u mužů (viz bod 4.4).

Kombinovaná léčba s doxazosinem

Při podávání přípravku Penester společně s doxazosinem, což je blokátor alfa-receptorů, byly častěji hlášeny následující nežádoucí účinky: astenie 16,8 % (placebo 7,1 %), posturální hypotenze 17,8 % (placebo 8,0 %), závratě 23,2 % (placebo 8,1 %) a poruchy ejakulace 14,1 % (placebo 2,3 %).

Výsledky laboratorních testů

Při hodnocení laboratorního vyšetření hladiny PSA má být brán v úvahu fakt, že u pacientů léčených finasteridem dochází obecně k poklesu hladin PSA asi o 50 % (viz bod 4.4).

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Pacienti užívali jednotlivou dávku finasteridu až do 400 mg a opakované dávky finasteridu až do 80 mg/den po dobu 3 měsíců bez nežádoucích účinků.

Při předávkování finasteridem není doporučena žádná specifická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léčiva k terapii benigní hyperplazie prostaty,
ATC kód: G04C B01

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) se vyskytuje u většiny mužů od 50 let věku a její prevalence se s věkem zvyšuje. Z epidemiologických studií vyplývá, že zvětšení prostaty je spojeno s trojnásobným rizikem retence moči a urologické operace. U mužů se zvětšenou prostatou existuje rovněž třikrát vyšší pravděpodobnost výskytu středně těžkých až těžkých urologických příznaků a zmenšení průtoku moči než u mužů s menší prostatou.

Normální růst a zvětšení prostaty i rozvoj BHP závisí na dihydrotestosteronu (DHT), což je účinný androgen. Testosteron, který je vylučován varlaty a nadledvinkami, se pomocí 5 α -reduktázy typu II rychle metabolizuje na DHT, především v prostatě, játrech a kůži. V těchto tkáních následně dochází k vázání v buněčném jádře, což spouští účinky DHT.

Finasterid, léčivá látka přípravku Penester, je kompetitivní inhibitor lidské 5 α -reduktázy typu II, se kterou pomalu vytváří stabilní enzymatický komplex. Rozklad tohoto komplexu je velmi pomalý ($t_{1/2}$ je přibližně 30 dní). Ve studiích *in vitro* a *in vivo* se prokázalo, že finasterid je specifický inhibitor 5 α -reduktázy typu II a nemá žádnou afinitu k receptoru pro androgen. Jednorázová dávka 5 mg finasteridu vedla k rychlému snížení plazmatické koncentrace DHT, přičemž maximální pokles nastal po osmi hodinách. Zatímco plazmatické hladiny finasteridu kolísají, plazmatická hladina DHT zůstává po dobu 24 hodin konstantní. Z toho vyplývá, že mezi plazmatickými koncentracemi finasteridu a DHT není přímý vzájemný vztah.

Pacientům s BHP bylo podáváno 5 mg finasteridu denně po dobu čtyř let. To vedlo ke snížení koncentrace DHT asi o 70 %, což bylo spojováno s průměrným snížením objemu prostaty asi o 20 % (medián), přičemž měření bylo provedeno ultrazvukovým vyšetřením přes konečník. Navíc se snížila i hodnota prostatického specifického antigenu (PSA) asi o 50 % oproti výchozí hodnotě. To naznačuje snížení růstu epiteliálních buněk prostaty. Snížení hladin DHT a zmenšení hyperplastické prostaty společně se snížením hladin PSA zůstalo v klinických studiích s dobou léčby až čtyři roky zachováno. V těchto studiích došlo ke zvýšení hladin testosteronu asi o 10–20 % a ty tak zůstaly ve fyziologickém rozmezí.

U pacientů, kterým byl podáván finasterid 7–10 dní před prostatektomií, vedl tento přípravek ke snížení DHT v prostatické tkáni asi o 80 %. Koncentrace testosteronu v prostatické tkáni vzrostla až 10krát oproti výchozí hodnotě.

U testovaných subjektů se hladiny DHT vrátily k výchozí hodnotě přibližně během dvou týdnů po ukončení 14denního režimu léčby finasteridem podávaným perorálně. Objem prostaty, který se u pacientů léčených po dobu tří měsíců snížil asi o 20 %, se asi tři měsíce po skončení léčby zvýšil přibližně na výchozí hodnoty.

V placebem kontrolovaných studiích neměl finasterid žádný účinek na hladiny hydrokortizonu, estradiolu, prolaktinu, tyreotropního hormonu (TSH) a thyroxinu. Nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na profil plazmatických lipidů (např. celkový cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol a triacylglyceroly) ani na minerální denzitu kostí. U pacientů léčených po dobu 12 měsíců se zvýšila hladina luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH) asi o 15 %, respektive 9 %. Tyto hodnoty zůstaly ve fyziologickém rozmezí. Hladiny LH a FSH stimulované hormonem uvolňujícím gonadotropiny (GnRH) se nezměnily, to znamená, že není narušeno hypofyzárně-gonadální řízení.

Za účelem vyhodnocení parametrů spermatu byl finasterid v dávce 5 mg podáván po dobu 24 týdnů zdravým testovaným subjektům. Neprojevil se žádný klinicky významný vliv na koncentraci spermatu, pohyblivost či morfologii spermií ani na hodnotu pH. Došlo k průměrnému snížení objemu ejakulátu o 0,6 ml se souběžným snížením celkového počtu spermií na jednu ejakulaci. Tyto parametry zůstaly v normálním rozmezí a po ukončení léčby se vrátily k výchozím hodnotám.

Zdá se, že finasterid inhibuje metabolismus C19 a C21 steroidů a má inhibiční účinek na aktivitu jaterní a periferní 5 α -reduktázy typu II. K významnému snížení došlo i u metabolitů DHT v séru, androstandiol-glukuronidu a androsteron-glukuronidu. Tento metabolický vzorec připomíná metabolický vzorec osob s dědičným deficitem 5 α -reduktázy typu II. U pacientů s touto chorobou se vyskytují výrazně nízké hladiny DHT a malá prostata. Nevyskytuje se u nich BHP a při narození se u nich vyskytují urogenitální změny a abnormality biochemických parametrů. Jinak nemá deficit 5 α -reduktázy typu II žádné klinicky významné následky.

Výsledky níže uvedených studií, ze kterých vyplývá snížení rizika akutní retence moči a nutnosti chirurgického zákroku, zmírnění příznaků souvisejících s BHP, zvýšení maximálního průtoku moči a snížení objemu prostaty, naznačují, že u mužů se zvětšenou prostatou zastaví finasterid v dávce 5 mg progresi BHP.

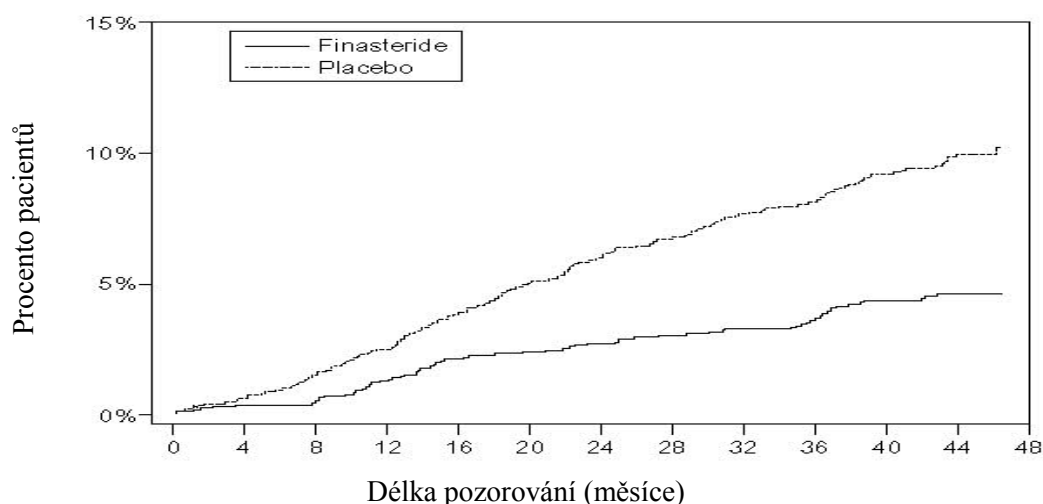
Počáteční klinické testování finasteridu (5 mg/den) u pacientů s příznaky BHP a zvětšením prostaty zjištěným při digitálním vyšetření per rectum proběhlo ve dvou jednoletých placebem kontrolovaných randomizovaných dvojitě zaslepených studiích fáze III a v navazujících pětiletých otevřených prodloužených těchto studiích. Dalších pět let léčby dokončilo 234 z 536 pacientů, kteří byli v dvojitě zaslepených studiích náhodně přiděleni k léčbě finasteridem (5 mg/den), přičemž hodnocení vycházelo z údajů těchto 234 pacientů. Cílovými parametry účinnosti byly skóre příznaků, maximální průtoková rychlost moči a objem prostaty.

Finasterid v dávce 5 mg byl dále hodnocen ve čtyřleté dvojitě zaslepené randomizované placebem kontrolované multicentrické studii s finasteridem (Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS)). Tato studie hodnotila účinky léčby finasteridem (5 mg/den) na příznaky BHP a urologické příhody související s BHP (chirurgický zákrok [např. transuretrální resekce prostaty, TURP nebo prostatektomie] nebo akutní retence moči vyžadující katetrizaci). Celkem 3 040 pacientů (věk: 45-78 let) se středně těžkými až těžkými příznaky BHP a zvětšením prostaty zjištěným při digitálním vyšetření per rectum bylo náhodně přiděleno k léčbě finasteridem (n = 1 524) nebo placebem (n = 1 516); hodnotitelných pacientů bylo 3 016. Tuto čtyřletou studii dokončilo celkem 1 883 pacientů (1 000 ve skupině s finasteridem a 883 ve skupině s placebem). Zkoumány byly také účinky na maximální průtokovou rychlost moči a objem prostaty.

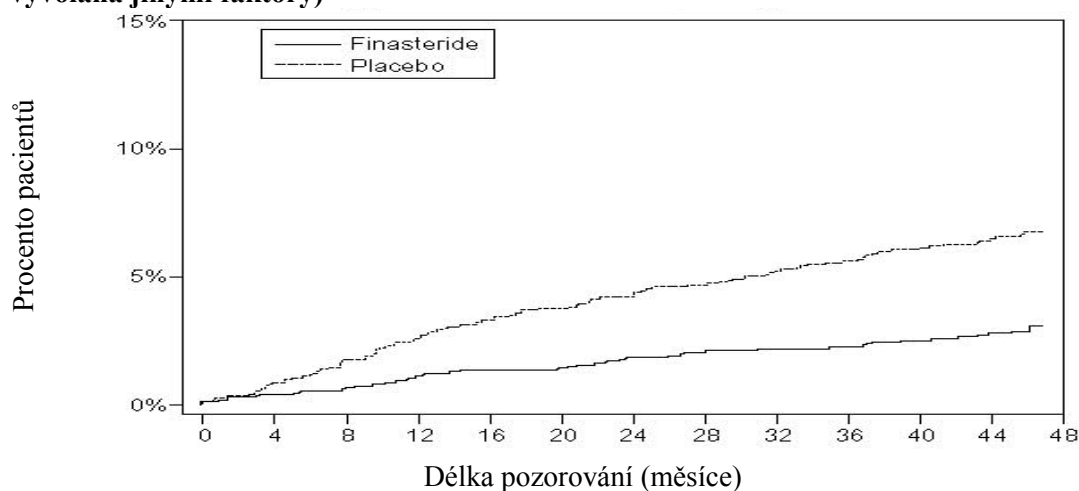
Účinek na akutní retenci moči a nutnost chirurgického zákroku

Ve čtyřleté studii PLESS bylo provedení chirurgického zákroku nebo katetrizace z důvodu akutní retence moči nutné u 13,2 % pacientů užívajících placebo ve srovnání se 6,6 % pacientů užívajících finasterid v dávce 5 mg, což ukázalo, že podávání finasteridu v dávce 5 mg po dobu čtyř let snížilo riziko chirurgického zákroku nebo akutní retence moči celkem o 51 %. Při podávání finasteridu v dávce 5 mg kleslo riziko chirurgického zákroku o 55 % (10,1 % u placeba vs. 4,6 % u finasteridu v dávce 5 mg) a riziko akutní retence moči o 57 % (6,6 % u placeba vs. 2,8 % u finasteridu v dávce 5 mg). Snížení rizika bylo evidentní již při úvodní kontrole po čtyřech měsících a zůstalo zachováno po celou dobu čtyřletého trvání studie (viz obrázky 1 a 2). Tabulka 1 udává souhrn frekvencí a snížení rizika urologických příhod v průběhu studie.

Obrázek 1: Procento pacientů, kteří podstoupili chirurgický zákrok z důvodu BHP (včetně TURP)



Obrázek 2: Procento pacientů, u kterých se vyskytla akutní retence moči (spontánní nebo vyvolána jinými faktory)



Tabulka 1: Frekvence urologických příhod a snížení rizika při podávání finasteridu v dávce 5 mg po dobu čtyř let			
Urologické příhody	Procento pacientů		Snížení rizika
	Placebo (n = 1 503)	Finasterid 5 mg (n = 1 513)	
Chirurgický zákrok nebo akutní retence moči	13,2 %	6,6 %	51 %*
Chirurgický zákrok† TURP	10,1 % 8,3 %	4,6 % 4,2 %	55 %* 49 %*
Akutní retence moči	6,6 %	2,8 %	57 %*

† Zákrok v souvislosti s BHP

* p < 0,001

Účinek na skóre příznaků

Ve dvou jednoletých studiích fáze III bylo zjištěno snížení střední hodnoty skóre příznaků oproti výchozí hodnotě již ve 2. týdnu. Po sedmi a deseti měsících bylo v těchto studiích zjištěno výrazné zlepšení příznaků oproti výsledkům ve skupině s placebem. V některých případech nastalo zlepšení urologických příznaků velmi časně, avšak pro stanovení příznivých účinků, pokud jde o symptomatické zlepšení, bylo obvykle třeba šesti měsíců léčby. Toto zlepšení příznaků BHP přetrvávalo po dobu prvního roku studie a po dobu pětiletého prodloužení studie.

Ve čtyřleté studii PLESS se u pacientů na počátku studie vyskytovaly středně závažné až závažné příznaky (průměrně asi 15 bodů na stupnici 0–34). U těchto pacientů, jejichž léčba pokračovala po

celou dobu trvání čtyřleté studie, vylepšil finasterid v dávce 5 mg skóre příznaků o 3,3 body oproti 1,3 bodům ($p < 0,001$) u placeba. Zlepšení skóre příznaků u pacientů léčených finasteridem v dávce 5 mg bylo možné pozorovat už v prvním roce a toto zlepšení pokračovalo až do čtvrtého roku. U pacientů užívajících placebo, přestože v některých případech došlo ke zlepšení skóre příznaků, následovalo zhoršení. Největší zlepšení skóre příznaků bylo většinou zjištěno u pacientů, jejichž příznaky byly na začátku studie středně závažné až závažné.

Účinek na maximální průtokovou rychlost moči

Ve dvou jednoletých studiích fáze III bylo zjištěno výrazné zvýšení maximální průtokové rychlosti moči oproti výchozí hodnotě již ve 2. týdnu. Ve čtvrtém a sedmém měsíci těchto studií bylo pozorováno výrazné zvýšení maximální průtokové rychlosti moči oproti skupině s placebem. Tento účinek přetrvával po dobu prvního roku studie a po dobu pětiletého prodloužení studie.

Ve čtyřleté studii PLESS byl od 4. měsíce dále patrný jasný rozdíl mezi léčebnými skupinami ve prospěch finasteridu v dávce 5 mg, pokud jde o maximální průtokovou rychlost moči. Tento rozdíl zůstal zachován po celou dobu trvání studie. Na začátku studie činila průměrná maximální průtoková rychlost moči v obou léčebných skupinách asi 11 ml/s. U pacientů, jejichž léčba pokračovala po celou dobu trvání studie a u kterých byly k dispozici hodnotitelné údaje o průtokové rychlosti moči, došlo ke zvýšení maximální průtokové rychlosti moči průměrně o 1,9 ml/s při podávání finasteridu v dávce 5 mg oproti 0,2 ml/s při podávání placeba.

Účinek na objem prostaty

Ve dvou jednoletých studiích fáze III činil průměrný vstupní objem prostaty 40–50 cm³. V obou studiích bylo již při úvodní kontrole po třech měsících zjištěno výrazné snížení objemu prostaty – jak oproti začátku léčby, tak oproti placebu. Tento účinek přetrvával po dobu prvního roku studie a po dobu pětiletého prodloužení studie.

Ve čtyřleté studii PLESS byl u jedné podskupiny pacientů každoročně zkoumán objem prostaty ($n = 284$) pomocí magnetické rezonance. U pacientů léčených finasteridem v dávce 5 mg bylo zjištěno snížení objemu prostaty – jak oproti výchozím hodnotám, tak oproti placebu - po celé čtyřleté období trvání studie. U pacientů v této podskupině, jejichž léčba pokračovala po celou dobu trvání studie, snížil finasterid v dávce 5 mg objem prostaty o 17,9 % (z výchozích 55,9 cm³ na 45,8 cm³ po čtyřech letech), zatímco ve skupině s placebem se objem prostaty zvýšil o 14,1 % (z 51,3 cm³ na 58,5 cm³) ($p < 0,001$).

Objem prostaty jako prediktor léčebného úspěchu

Metaanalýza sedmi dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných jednoletých studií s podobnou koncepcí provedená celkem u 4 491 pacientů se symptomatickou BHP ukázala, že u pacientů léčených finasteridem v dávce 5 mg byl stupeň symptomatického zlepšení a zvýšení maximální průtokové rychlosti moči vyšší u pacientů se zvětšenou prostatou (přibližně od 40 cm³).

Účinek na klinickou progresi BHP (kombinace s doxazosinem)

Studie MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) byla dvojitě zaslepená randomizovaná placebem kontrolovaná multicentrická studie trvající v průměru pět let u 3 047 mužů se symptomatickou BHP, kteří byli randomizováni do skupin, ve kterých jim byl podáván buď finasterid v dávce 5 mg/den ($n=768$), doxazosin v dávce 4 nebo 8 mg/den ($n=756$), kombinace finasteridu v dávce 5 mg/den a doxazosinu v dávce 4 nebo 8 mg/den ($n=786$), nebo placebo ($n=737$).

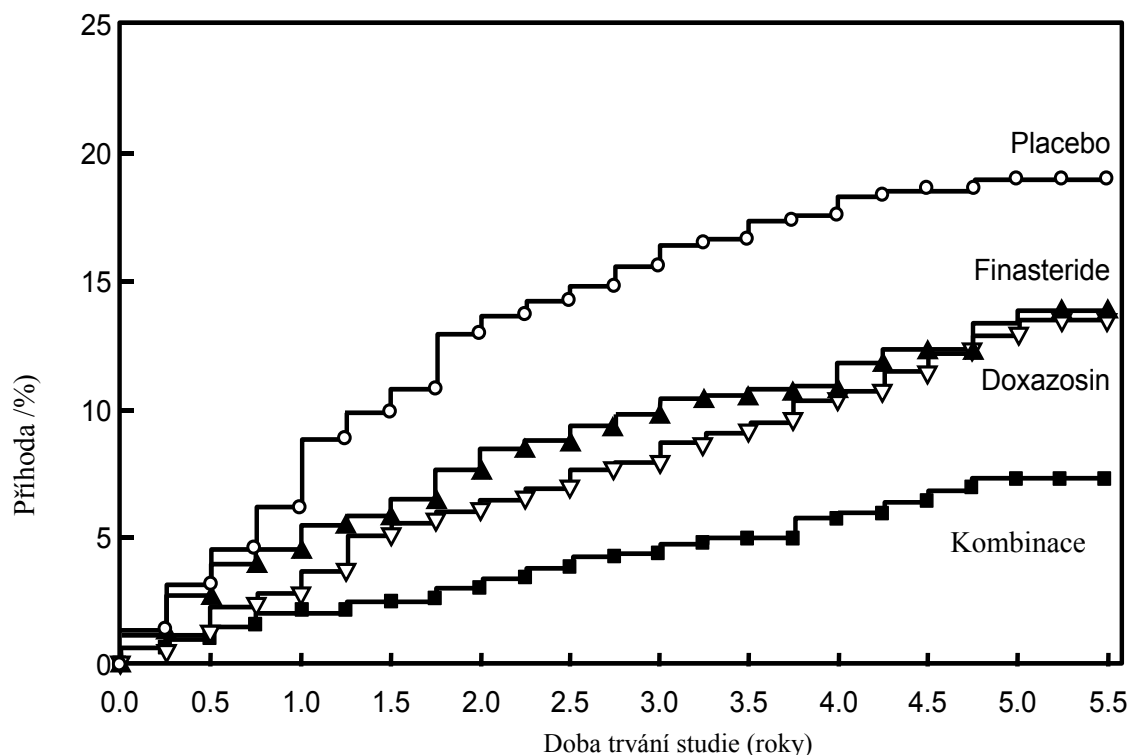
Dávka doxazosinu se zvyšovala jednou týdně počínaje 1 mg, dále 2 mg, pak 4 mg a nakonec až 8 mg. Ve studii zůstali pouze pacienti, kteří tolerovali dávku 4 mg nebo 8 mg.

Primárním cílovým ukazatelem byla doba od randomizace do klinické progresi BHP definované jako první výskyt kterékoli z pěti následujících příhod: potvrzené ≥ 4 bodové zvýšení skóre příznaků, akutní retence moči, renální nedostatečnost související s BHP (zvýšení kreatininu), opakující se infekce močových cest nebo urosepsy nebo inkontinence.

Ve srovnání s placebem vedla léčba finasteridem, doxazosinem nebo kombinovanou terapií k významnému snížení rizika klinické progresi BHP. Kombinovaná terapie snížila riziko klinické

progrese BHP v mnohem větší míře než samotný finasterid nebo doxazosin. Mezi finasteridem a doxazosinem nebyl žádný významný rozdíl (viz obrázek 3).

Obrázek 3: Kumulativní výskyt klinické progrese BHP mezi léčebnými skupinami



Další klinické studie

V 7leté placebem kontrolované studii, která zahrnovala 18 882 zdravých mužů (≥ 55 let věku) s normálním nálezem z digitálního vyšetření per rectum a hodnotou PSA $\leq 3,0$ ng/ml, z nichž 9 060 mělo údaje z punkční biopsie prostaty dostupné pro analýzu, byla zjištěna rakovina prostaty u 803 (18,4 %) mužů, kteří dostávali 5 mg finasteridu, a u 1 147 (24,4 %) mužů, kteří dostávali placebo. Ve skupině léčené finasteridem v dávce 5 mg mělo karcinom prostaty s Gleasonovým skóre 7-10 prokázaným punkční biopsií 280 (6,4 %) mužů oproti 237 (5,1 %) mužům ve skupině s placebem. Další analýzy naznačují, že nárůst prevalence karcinomu prostaty vysokého stupně ve skupině léčené 5 mg finasteridu lze vysvětlit detekčním zkreslením v důsledku vlivu 5 mg finasteridu na objem prostaty. Z celkového počtu případů karcinomu prostaty diagnostikovaných v této studii bylo v době diagnózy přibližně 98 % klasifikováno jako intrakapsulární (klinické stádium T1 nebo T2). Klinický význam dat Gleasonova skóre 7-10 není znám.

Tyto informace by mohly mít význam pro muže, kteří jsou v současné době léčeni finasteridem v dávce 5 mg z důvodu BHP. Finasterid 5 mg není indikován ke snížení rizika rozvoje karcinomu prostaty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání ^{14}C -finasteridu u člověka bylo 39 % podané dávky vyloučeno močí ve formě metabolitů a 57 % stolicí. Téměř žádný nezměněný finasterid se v moči nevyskytoval. V této studii byly identifikovány 2 metabolity, jejichž inhibiční aktivita představuje pouze zlomek 5α -reduktázové inhibiční aktivity finasteridu.

Maximálních plazmatických hladin je dosaženo přibližně dvě hodiny po podání. Doba absorpce činí 6 až 8 hodin. Průměrný eliminační poločas je přibližně 6 hodin. Vazba na plazmatické proteiny je asi 93%. Plazmatická clearance je přibližně 165 ml/min a zdánlivý distribuční objem přibližně 76 litrů. V jedné studii opakovaných dávek se prokázala akumulace malých množství finasteridu, přičemž

minimální hladina v rovnovážném stavu má při denním podávání 5 mg konstantní hodnotu 8–10 ng/ml.

U starších pacientů je eliminace finasteridu mírně snížena. Eliminační poločas se prodlužuje se vzrůstajícím věkem přibližně ze 6 hodin u mužů ve věku 18-60 let na asi 8 hodin u mužů starších 70 let. Vzhledem k tomu, že toto zjištění nemá klinický význam, není nutné snížení dávky. U pacientů s chronickou renální nedostatečností (clearance kreatininu od 9 do 55 ml/min/1,73 m²) se kinetické parametry po podání jedné dávky ¹⁴C-finasteridu neliší od parametrů testovaných subjektů. Rozdíly nebyly zjištěny ani u vazby na bílkoviny. Některé z metabolitů, které se obvykle vylučují ledvinami, se v těchto případech vyloučily stolicí. Zdá se, že zvýšené vylučování stolicí kompenzuje sníženou exkreci metabolitů ledvinami. U nedialyzovaných pacientů s renální nedostatečností není nutná žádná úprava dávky. Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání finasteridu u pacientů, jejichž stav vyžaduje dialýzu.

Finasterid byl zjištěn v mozkomíšním moku (CSF) pacientů po 7 až 10 dnech léčby, avšak nezdá se, že by se finasterid hromadil přednostně v mozkomíšním moku.

Finasterid byl také zjištěn ve spermatu mužů, kterým bylo podáváno 5 mg finasteridu denně. Jeho množství odpovídalo maximálně 1/50 až 1/100 minimální dávky (5 µg) potřebné pro snížení hladiny cirkulujícího DHT u člověka.

Ve srovnání s intravenózní referenční dávkou je biologická dostupnost finasteridu po perorálním podání přibližně 80 % a není ovlivněna požitím jídla.

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. Ve studiích reprodukční toxicity na samcích potkanů došlo ke snížení hmotnosti prostaty a semenných váčků, snížení sekrece přídatných pohlavních žláz a k nižšímu indexu plodnosti (vyvolanému primárním farmakologickým účinkem finasteridu). Klinický význam těchto pozorování je dosud nejasný.

Stejně jako u ostatních inhibitorů 5 α -reduktázy byla po podání finasteridu potkanům v období březosti pozorována feminizace samčích plodů potkanů. Intravenózní podání finasteridu u březích makaků (makak rhesus) v dávkách až do 800 ng/den v průběhu celého embryonálního a fetálního vývoje nevedlo u plodů samčího pohlaví k žádným abnormalitám. Tato dávka je asi 60-120x vyšší než odhadované množství ve spermatu muže, který užíval 5 mg finasteridu, a jemuž by jeho partnerka mohla být ze spermatu vystavena. Relevance modelu u makaků druhu makak rhesus pro vývoj plodu u člověka byla potvrzena skutečností, že podání finasteridu březím samicím perorálně v dávce 2 mg/kg/den způsobilo abnormality u plodů samčího pohlaví (systémová expozice [AUC] byla u opic o něco vyšší [3x] než u mužů užívajících 5 mg finasteridu, nebo přibližně 1 až 2 milionkrát vyšší než odhadované množství finasteridu ve spermatu). Při jakémkoli dávkování nebyly pozorovány žádné další abnormality u plodů samčího pohlaví a žádné abnormality související s finasteridem u plodů samičího pohlaví.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Povidon 30

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Sodná sůl dokusátu
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa 2910/5
Makrogol 6000
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Simetikonová emulze SE 4
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: transparentní PVC/PVdC/Al blistr, krabička.
Velikost balení: 30, 50, 90 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ženy, které jsou nebo mohou být těhotné, nesmí manipulovat s rozdrčenými nebo rozlomenými tabletami přípravku Penester (viz body 4.3 a 4.6).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

87/370/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 6. 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 5. 5. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 6. 2020