

---

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zasterid, 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg finasterydu (*Finasteridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub prawie białe, nieznacznie dwuwypukłe tabletki powlekane w kształcie trójkąta o zaokrąglonych brzegach, z nadrukiem „RG” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zasterid jest wskazany w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, w celu:

- złagodzenia objawów,
- zmniejszenia ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu,
- zmniejszenia ryzyka konieczności przeprowadzenia leczenia operacyjnego, w tym przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP) i prostatektomii.

Zasterid powoduje zmniejszenie powiększonego gruczołu krokowego, usprawnia przepływ moczu oraz zmniejsza objawy związane z rozrostem gruczołu krokowego.

Produkt leczniczy należy stosować u mężczyzn z powiększonym gruczołem krokowym.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

W celu oceny, czy osiągnięto korzystną odpowiedź na leczenie, może być niezbędna jego kontynuacja przez co najmniej 6 miesięcy, mimo że zmniejszenie nasilenia objawów może być zauważalne we wczesnym okresie. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu następuje w ciągu 4 miesięcy leczenia.

##### *Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek*

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia (klirens kreatyniny nawet do 9 ml/min), ponieważ badania farmakokinetyczne nie wykazały zmian w rozmieszczeniu finasterydu.

##### *Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby*

Brak danych o ewentualnej potrzebie zmiany dawkowania.

#### *Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

Nie jest wymagana zmiana dostosowanie dawkowania u pacjentów w wieku podeszłym, pomimo że badania farmakokinetyczne wykazały zmniejszoną eliminację finasterydu u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Zasterid nie jest wskazany do stosowania u kobiet ani dzieci.

Zasterid jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- ciąża – stosowanie u kobiet w czasie ciąży lub wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6, podpunkt „Kontakt z finasterydem – zagrożenie dla płodu męskiego”).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Informacje ogólne*

W celu uniknięcia powikłań spowodowanych niedrożnością dróg moczowych ważne jest, aby pacjenci z dużą ilością zalegającego moczu i (lub) znacznie zmniejszonym przepływem moczu byli starannie monitorowani. Należy wziąć pod uwagę możliwość przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego.

#### *Wpływ na swoisty antygen sterczowy (ang. Prostate Specific Antigen – PSA) i wykrywalność raka gruczołu krokowego*

Do chwili obecnej nie wykazano żadnej korzyści klinicznej u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego leczonych finasterydem w dawce 5 mg. Pacjenci z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) oraz zwiększonym stężeniem swoistego antygenu sterczowego (PSA) w surowicy byli monitorowani w kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem serii badań stężenia PSA i biopsji gruczołu krokowego. W tych badaniach BPH, finasteryd nie spowodował zmiany współczynnika wykrycia raka gruczołu krokowego, a całkowita liczba przypadków występowania raka gruczołu krokowego nie była znacząco różna u pacjentów leczonych finasterydem lub placebo.

Przed rozpoczęciem leczenia finasterydem w dawce 5 mg oraz następnie okresowo w trakcie leczenia, zaleca się wykonywanie badania *per rectum* oraz innych oznaczeń pod kątem wykrycia raka gruczołu krokowego. Oznaczenie stężenia PSA w surowicy również jest stosowane w celu zdiagnozowania raka gruczołu krokowego. Na ogół, wyjściowe stężenie PSA >10 ng/ml (oznaczane metodą Hybritech) przed rozpoczęciem leczenia, powoduje konieczność przeprowadzenia dalszych badań oraz rozważenia biopsji. Przy stężeniu PSA pomiędzy 4 a 10 ng/ml zalecane jest dalsze postępowanie diagnostyczne. Przedziały, w których zawierają się stężenia PSA u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego i bez raka gruczołu krokowego mogą się pokrywać. Dlatego też, u mężczyzn z BPH, wartości stężenia PSA mieszczące się z prawidłowym zakresem nie wykluczają raka gruczołu krokowego, niezależnie od leczenia finasterydem w dawce 5 mg. Stężenie PSA <4 ng/ml przed rozpoczęciem leczenia nie wyklucza obecności raka gruczołu krokowego.

U pacjentów z BPH, finasteryd w dawce 5 mg powoduje zmniejszenie stężenia PSA w surowicy o około 50%, nawet w przypadku raka gruczołu krokowego. Przy ocenie wyników stężenia PSA, u pacjentów z BPH leczonych finasterydem w dawce 5 mg, musi być brane pod uwagę zmniejszenie stężenia PSA w surowicy, który nie wyklucza współistnienia raka gruczołu krokowego. Zmniejszenie stężenia PSA może być do przewidzenia po przeanalizowaniu całego zakresu wartości PSA, jednak może różnić się u poszczególnych pacjentów. Analiza danych uzyskanych podczas trwającego 4 lata, kontrolowanego placebo badania PLESS (ang. Long-Term Efficacy and Safety Study – PLESS) z podwójnie ślełą próbą, w którym uczestniczyło 3000 pacjentów potwierdziła, że u pacjentów leczonych finasterydem przez sześć miesięcy lub dłużej, wartości PSA należy podwoić, porównując je z prawidłowymi u pacjentów nieleczonych. Ta zależność zapewnia czułość i specyficzność badania PSA oraz możliwość wykrycia tym badaniem obecności raka gruczołu krokowego.

Jakiegokolwiek przypadki utrzymującego się zwiększonego stężenia PSA u pacjentów leczonych finasterydem należy dokładnie ocenić, łącznie z możliwością nieprzestrzegania przez pacjenta zaleceń dotyczących leczenia z zastosowaniem finasterydu w dawce 5 mg.

Współczynnik wolnego PSA (stosunek wolnego PSA do całkowitego) nie jest znacząco zmniejszany przez finasteryd w dawce 5 mg. Stosunek wolnego do całkowitego PSA pozostaje stały nawet pod wpływem podawania finasterydu w dawce 5 mg. Gdy współczynnik wolnego PSA jest wykorzystywany jako dodatkowa informacja przy wykrywaniu raka gruczołu krokowego, dostosowanie tej wartości nie jest konieczne.

## **Wyniki badań laboratoryjnych**

### *Wpływ na poziom PSA*

Stężenie PSA w surowicy związane jest z wiekiem pacjenta i wielkością gruczołu krokowego, a wielkość jego zależy od wieku pacjenta. Przy ocenie wyników laboratoryjnych PSA należy pamiętać, że jego stężenia u pacjentów leczonych finasterydem w dawce 5 mg zwykle obniżają się. U większości pacjentów szybki spadek poziomu PSA widoczny jest w ciągu pierwszych miesięcy leczenia, po czym wyniki oznaczeń PSA stabilizują się na nowym poziomie. Stężenie PSA po leczeniu stanowi około połowy wartości wyjściowej. Dlatego u typowego pacjenta leczonego finasterydem w dawce 5 mg przez sześć lub więcej miesięcy, wartości PSA należy podwoić, porównując je z prawidłowymi u osób nieleczonych. W celu interpretacji klinicznej, patrz punkt 4.4, podpunkt „Wpływ na PSA i diagnozowanie raka gruczołu krokowego”.

### *Rak piersi u mężczyzn*

W trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki raka piersi u pacjentów przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg. Lekarze powinni poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali jakiegokolwiek zmiany w obrębie gruczołów sutkowych takie jak guzki, ból, ginekomastia lub wydzielina z brodawki sutkowej.

### *Zmiany nastroju i depresja*

U pacjentów przyjmujących finasteryd w dawce wynoszącej 5 mg zgłaszano zmiany nastroju, nastrój depresyjny, depresję oraz rzadziej myśli samobójcze. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów psychicznych i w przypadku ich wystąpienia należy zalecić pacjentowi zasięgnięcie porady u lekarza.

### Dzieci i młodzież

Finasteryd nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania u dzieci.

### *Niewydolność wątroby*

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu niewydolności wątroby na farmakokinetykę finasterydu.

### *Substancja pomocnicza*

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji lekowych.

Finasteryd jest metabolizowany głównie przez układ enzymatyczny cytochromu P450 3A4, ale nie wydaje się, aby wywierał znaczący wpływ na ten układ. Chociaż ryzyko wpływu finasterydu na farmakokinetykę innych leków oceniono jako małe, możliwe jest, że inhibitory i induktory aktywności cytochromu P450 3A4 będą miały wpływ na stężenie finasterydu w osoczu. Jednak w oparciu o ustalone marginesy bezpieczeństwa, istnieje małe prawdopodobieństwo, że jakiegokolwiek zwiększenie stężenia z powodu jednoczesnego stosowania takich inhibitorów będzie miało znaczenie kliniczne. Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji po podawaniu u ludzi następujących produktów leczniczych: propranololu, digoksyny, glibenklamidu, warfaryny, teofiliny i fenazonu.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Stosowanie finasterydu jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.3).

Ze względu na zdolność inhibitorów 5-alfa-reduktazy typu II do hamowania przekształcania testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT), leki te, włączając finasteryd, mogą powodować nieprawidłowości w rozwoju zewnętrznych narządów płciowych u płodu płci męskiej, gdy przypadkowo są podawane kobietom w ciąży.

### *Kontakt z finasterydem – zagrożenie dla płodu męskiego*

Kobiety w ciąży i kobiety w wieku rozrodczym, nie powinny dotykać rozkruszonych ani przełamanych tabletek finasterydu ze względu na możliwość wchłonięcia finasterydu i, w następstwie, wystąpienia ryzyka zaburzeń rozwojowych płodu płci męskiej. Tabletki zawierające finasteryd są powlekane, co zapobiega kontaktowi z substancją czynną podczas normalnego stosowania, o ile tabletki nie są przełamane lub pokruszone.

Małe dawki finasterydu wykrywano w nasieniu pacjentów otrzymujących finasteryd w dawce 5 mg/dobę. Nie wiadomo, czy u płodu płci męskiej mogą wystąpić działania niepożądane, jeżeli jego matka narażona była na nasienie pacjenta leczonego finasterydem. Jeżeli partnerka seksualna pacjenta jest lub może być w ciąży, zaleca się, aby pacjent zminimalizował narażenie partnerki na kontakt z nasieniem.

### Karmienie piersią

Finasteryd nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Nie wiadomo, czy finasteryd przenika do mleka ludzkiego.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych wskazujących na wpływ finasterydu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą impotencja i zmniejszenie popędu seksualnego. Działania te zwykle występują w początkowej fazie leczenia i u większości pacjentów kontynuujących leczenie ustępują.

Działania niepożądane zgłaszane w czasie badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są przedstawione w tabeli poniżej.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie może być określona, ponieważ pochodzą one ze spontanicznych zgłoszeń.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk warg, języka, gardła i twarzy)
Zaburzenia	obniżone libido		depresja,

psychiczne			utrzymywanie się obniżonego libido po przerwaniu leczenia, niepokój
Zaburzenia serca			kołatanie serca
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	świąd, pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	impotencja	tkliwość gruczołów sutkowych, powiększenie gruczołów sutkowych, zaburzenia ejakulacji	ból jąder, hematospermia, zaburzenia erekcji utrzymujące się po zakończeniu leczenia, zaburzenia ejakulacji, utrzymujące się po się po zakończeniu leczenia, niepłodność męska i (lub) słaba jakość nasienia. Po odstawieniu finasterydu zgłaszano unormowanie lub poprawę jakości nasienia.
Badania diagnostyczne	zmniejszona objętość ejakulatu		

Ponadto, w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane: rak piersi u mężczyzn (patrz punkt 4.4 )

#### *Leczenie objawów chorób gruczołu krokowego (ang. MTOPS)*

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

#### *Inne badania długoterminowe*

W 7-letnim, kontrolowanym placebo badaniu, z udziałem 18 882 zdrowych mężczyzn, spośród których 9060 dysponowało danymi z biopsji igłowej gruczołu krokowego, raka gruczołu krokowego stwierdzono u 803 (18,4%) mężczyzn otrzymujących finasteryd w dawce 5 mg i 1147 (24,4%) mężczyzn otrzymujących placebo. W grupie otrzymującej finasteryd w dawce 5 mg, u 280 (6,4%) mężczyzn występował rak gruczołu krokowego o wskaźniku Gleasona na poziomie 7-10 wykrytym w biopsji igłowej, w porównaniu do 237 (5,1%) mężczyzn w grupie placebo. Dodatkowe analizy sugerują, że zwiększenie częstości występowania wysoko zróżnicowanego raka gruczołu krokowego obserwowano w grupie przyjmującej finasteryd w dawce 5 mg może być wyjaśnione przez błąd losowy z powodu wpływu finasterydu 5 mg na objętość gruczołu krokowego. Spośród wszystkich przypadków raka gruczołu krokowego rozpoznanych w tym badaniu, około 98% sklasyfikowano w trakcie diagnozy jako wewnątrzkomórkowe (stadium kliniczne T1 lub T2). Nie jest znany związek pomiędzy długotrwałym stosowaniem finasterydu, a występowaniem raka gruczołu krokowego o wskaźniku Gleasona 7-10.

#### *Rak sutka*

W trakcie trwającego 4-6 lat badaniu placebo i badaniu kontrolowanym porównawczym MTOPS, w którym uczestniczyło 3047 mężczyzn, odnotowano 4 przypadki raka sutka u pacjentów leczonych finasterydem,

natomiast nie stwierdzono żadnych przypadków choroby u pacjentów, którzy nie przyjmowali finasterydu. W trakcie trwającego 4 lata badania kontrolowanym placebo PLESS, w którym uczestniczyło 3040 mężczyzn, odnotowano 2 przypadki raka sutka u pacjentów otrzymujących placebo, natomiast nie stwierdzono żadnych przypadków choroby u pacjentów leczonych finasterydem. W trakcie trwającego 7 lat badania kontrolowanym placebo, dotyczącego profilaktyki raka gruczołu krokowego (ang. *Prostate Cancer Prevention Trial*, PCPT), w którym uczestniczyło 18 882 mężczyzn, odnotowano 1 przypadek raka sutka u pacjenta otrzymującego placebo. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki raka sutka u mężczyzn leczonych finasterydem. Obecnie nieznany jest związek pomiędzy długotrwałym stosowaniem finasterydu i występowaniem zmian nowotworowych sutka u mężczyzn.

#### *Wyniki badań laboratoryjnych*

Interpretując wyniki badań laboratoryjnych należy wziąć pod uwagę fakt, iż u pacjentów leczonych finasterydem stężenie PSA jest na ogół zmniejszone (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

fax: + 48 22 49-21-309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

U pacjentów przyjmujących pojedyncze dawki finasterydu do 400 mg i u pacjentów przyjmujących wielokrotne dawki finasterydu do 80 mg/dobę przez trzy miesiące nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych.

W przypadku przedawkowania finasterydu nie zaleca się żadnego szczególnego leczenia.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory 5- $\alpha$  reduktazy testosteronu, kod ATC: G04CB01.

Finasteryd, syntetyczna pochodna 4-azasteroidowa, jest swoistym inhibitorem ludzkiej 5 alfa -reduktazy typu II, wewnątrzkomórkowego enzymu który metabolizuje testosteron do silniej działającego androgenu, dihydrotestosteronu (DHT). W przypadku łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), powiększenie gruczołu krokowego jest zależne od konwersji testosteronu do DHT w sterczu. Finasteryd jest bardzo skuteczny w zmniejszaniu stężenia krążącego i obecnego w gruczole krokowym DHT. Finasteryd nie wykazuje powinowactwa do receptora androgenowego.

Finasteryd w dawce 5 mg na dobę początkowo oceniano u pacjentów z objawami BPH i powiększonym gruczołem krokowym, w trwających 1 rok, kontrolowanych placebo dwóch badaniach III fazy, mających kontynuację w otwartym badaniu 5-letnim. 234 pacjentów spośród 536 włączonych pierwotnie do badania, przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg na dobę, ukończyło 5-letnią kontynuację badań, a dane uzyskane w badaniu zostały zanalizowane. Parametrami oceny skuteczności były: ocena objawów, maksymalny przepływ moczu i objętość gruczołu krokowego.

Finasteryd w dawce 5 mg oceniono również w 4-letnim, wielośrodowym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą (PLESS). W tym badaniu oceniano wpływ leczenia finasterydem w dawce 5 mg na dobę na objawy BPH i związane z BPH zdarzenia urologiczne (interwencja chirurgiczna [np. przeciewkowa elektroresekcja gruczołu krokowego] lub ostre zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania). Do badania włączono 3040 pacjentów w wieku od 45 do 78 lat z umiarkowanymi do ostrych objawami BPH i powiększonym gruczołem krokowym wykrywanym w badaniu per rectum. Wśród nich 1524 przyjmowało finasteryd, 1516 otrzymywało placebo; 3016 zostało ocenionych pod kątem skuteczności. 4-letnie badanie ukończyło 1883 pacjentów (1000 z grupy przyjmującej finasteryd i 883 otrzymujących placebo). Oceniono również maksymalny przepływ moczu i objętość gruczołu krokowego.

#### *Wpływ na występowanie ostrego zatrzymania moczu i konieczność interwencji chirurgicznej*

W trwającym 4 lata badaniu PLESS interwencja chirurgiczna bądź ostre zatrzymanie moczu wymagające cewnikowania wystąpiły u 13,2% pacjentów otrzymujących placebo i u 6,6% pacjentów przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg. Oznacza to 51% redukcję ryzyka konieczności interwencji chirurgicznej lub ostrego zatrzymania moczu wymagającego cewnikowania na przestrzeni 4 lat. Finasteryd w dawce 5 mg zmniejszył ryzyko interwencji chirurgicznej o 55% (10,1% w przypadku placebo, 4,6% w przypadku finasterydu) i zmniejszył ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu o 57% (6,6% placebo, 2,8% finasteryd). Redukcja ryzyka była widoczna pomiędzy grupami pacjentów podczas pierwszej oceny (w 4. miesiącu) i została utrzymana przez 4 lata trwania badania.

#### *Wpływ na wskaźnik nasilenia objawów*

W dwóch badaniach III fazy, trwających 1 rok, średni ogólny wskaźnik nasilenia objawów spadł względem wartości wyjściowej już w 2. tygodniu. W badaniach, w porównaniu do placebo znaczące złagodzenie objawów obserwowano po 7 i 10 miesiącach. Pomimo, że u niektórych pacjentów obserwowano wczesne złagodzenie objawów, konieczne było przeprowadzenie 6-miesięcznego badania, aby ocenić czy osiągnięto korzystną odpowiedź w ustępowaniu objawów. Złagodzenie objawów BPH zostało utrzymane przez pierwszy rok, a następnie w dodatkowych badaniach będących 5-letnią kontynuacją.

W badaniu PLESS uczestniczyli pacjenci ze średnio nasilonymi lub ciężkimi objawami powiększenia gruczołu krokowego (około 15 punktów w skali 0-34). U pacjentów leczonych przez 4 lata, finasteryd w dawce 5 mg spowodował złagodzenie objawów o 3,3 punktu, w porównaniu do placebo 1,3 punktu ( $p < 0,001$ ) wg skali 0-34. Złagodzenie objawów było widoczne u pacjentów przyjmujących finasteryd już w 1 roku terapii i utrzymywało się przez 4 lata leczenia. Wskaźnik złagodzenia objawów u pacjentów otrzymujących placebo poprawił się w pierwszym roku, a następnie pogorszył. U pacjentów z początkowo średnio nasilonymi lub ciężkimi objawami powiększenia gruczołu krokowego osiągnięto najbardziej widoczne złagodzenie objawów.

#### *Wpływ na maksymalny przepływ moczu*

W dwóch badaniach III fazy, trwających rok, maksymalny przepływ moczu znacząco wzrósł w 2. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej. W porównaniu do placebo zaobserwowano znaczącą poprawę maksymalnego przepływu moczu po 4 i 7 miesiącach trwania badania. Działanie to utrzymywało się w pierwszym roku badania, a następnie przez kolejnych 5 lat w badaniach stanowiących jego kontynuację.

W trwającym 4 lata badaniu PLESS zaobserwowano zmienną różnicę pomiędzy grupami pacjentów, z korzyścią dla grupy przyjmującej finasteryd w dawce 5 mg, pod względem maksymalnego przepływu moczu ocenionego po 4 miesiącach terapii i utrzymującego się w czasie trwania badania. Średnia maksymalna wyjściowa wartość przepływu moczu wynosiła około 11 ml/sek w obu leczonych grupach. U pacjentów, którzy kontynuowali terapię przez okres badania i u których znane były dane wartości przepływu moczu, finasteryd w dawce 5 mg zwiększył maksymalny przepływ moczu o 1,9 ml/sek w porównaniu do 0,2 ml/sek w grupie placebo.

#### *Wpływ na objętość gruczołu krokowego*

W dwóch badaniach III fazy, trwających rok, średnia wyjściowa objętość gruczołu krokowego zawierała się w granicach 40-50 cm<sup>3</sup>. W obu badaniach przy pierwszej ocenie (po 3 miesiącach) zaobserwowano znaczące zmniejszenie objętości gruczołu w porównaniu do wartości wyjściowej. Efekt ten utrzymywał się przez pierwszy rok badania, a następnie przez kolejnych 5 lat w badaniach stanowiących jego kontynuację.

W trwającym 4 lata badaniu PLESS objętość gruczołu krokowego oceniano corocznie rezonansem magnetycznym w podgrupie pacjentów (n=284). U pacjentów leczonych finasterydem w dawce 5 mg objętość gruczołu krokowego była mniejsza w porównaniu do wartości początkowych oraz do grupy placebo, w czasie 4 lat trwania badania. U pacjentów z tej podgrupy, którzy kontynuowali terapię przez cały okres trwania badania, finasteryd w dawce 5 mg zmniejszył objętość gruczołu krokowego o 17,9% (z wartości wyjściowej 55,9 cm<sup>3</sup> do 45,8 cm<sup>3</sup> po 4 latach), w porównaniu do zwiększenia o 14,1% objętości gruczołu (z 51,3 cm<sup>3</sup> do 58,5 cm<sup>3</sup>) w grupie placebo (p<0,001).

#### *Wpływ na objętość gruczołu krokowego jako ocena skuteczności terapeutycznej*

Metaanaliza wykonana na podstawie danych zebranych po 1. roku z 7 podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo badań o podobnym protokole, w których uczestniczyło 4491 pacjentów z objawami BPH wykazała, że odpowiedź na leczenie i poprawa maksymalnego przepływu moczu podczas przyjmowania finasterydu w dawce 5 mg były większe u pacjentów ze zwiększoną objętością sterczą (40 cm<sup>3</sup> i powyżej) na początku badania.

#### *Inne przeprowadzone badania kliniczne*

Wpływ finasterydu na urodynamikę moczu u pacjentów z BPH został oceniony z zastosowaniem inwazyjnych technik w 24 tygodniowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 36 pacjentów z umiarkowanymi do ostrych objawami zatrzymania moczu i maksymalnym przepływem moczu mniejszym niż 15 ml/sek. U pacjentów przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg na dobę, w porównaniu z placebo, zaobserwowano ustąpienie zatrzymania, czego dowiodła znacząca poprawa ciśnienia opróżniania i zwiększony średni przepływ.

Wpływ finasterydu na obwodową i okołocewkową objętość gruczołu krokowego u 20 mężczyzn z BPH został oceniony za pomocą rezonansu magnetycznego w trwającym 1 rok badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo. U pacjentów leczonych finasterydem w dawce 5 mg, wyłączając pacjentów otrzymujących placebo, zaobserwowano znaczące zmniejszenie wielkości gruczołu ( $11,5 \pm 3,2$  cm<sup>3</sup> [SE]), głównie z powodu zmniejszenia ( $6,2 \pm 3$  cm<sup>3</sup>) objętości okołocewkowej. W związku z tym, że okolica okołocewkowa odpowiada za zatrzymanie wypływu moczu, zmniejszenie jej objętości może być istotne dla pozytywnej odpowiedzi klinicznej obserwowanej u pacjentów.

Dane z ostatnio przeprowadzonego 7-letniego badania kontrolowanego placebo obejmującego 18882 mężczyzn powyżej 55 roku życia, z prawidłowym wynikiem badania per rectum oraz PSA na poziomie <3.0 ng/ml, mogą być istotne dla mężczyzn aktualnie leczonych z powodu BPH finasterydem w dawce 5 mg. Po zakończeniu badania dane z wykonanej biopsji gruczołu krokowego były dostępne od 9060 mężczyzn. U 803 (18,4%) mężczyzn przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg i u 1147 (24,4%) mężczyzn otrzymujących placebo stwierdzono wystąpienie raka gruczołu krokowego (patrz punkt 4.8, podpunkt „Inne badania długoterminowe”). Finasteryd w dawce 5 mg nie jest wskazany w celu zmniejszania ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Maksymalne stężenie finasterydu w osoczu krwi występuje po około dwóch godzinach od przyjęcia dawki. Wchłanianie jest zakończone po 6-8 godzinach. Dostępność biologiczna finasterydu po podaniu doustnym wynosi około 80%. Spożywanie pokarmów nie ma wpływu na dostępność biologiczną.

### Dystrybucja

Finasteryd jest wiązany z białkami osocza krwi w około 93%. Objętość dystrybucji finasterydu wynosi około 76 litrów. Badanie dotyczące wielokrotnego dawkowania wykazało powolne gromadzenie się małych ilości finasterydu. Przy dawce dobowej 5 mg, stężenie finasterydu w osoczu krwi osiągało wartości około 8-10 ng/ml i pozostawało bez zmian z upływem czasu.

Wykazano obecność finasterydu w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów przyjmujących finasteryd od 7 do 10 dni. Jak się wydaje, finasteryd nie gromadzi się w sposób szczególny w płynie mózgowo-rdzeniowym. Stwierdzono także obecność finasterydu w osoczu nasienia u mężczyzn przyjmujących finasteryd w dawce 5 mg na dobę.

### Metabolizm

Finasteryd podlega metabolizmowi oksydacyjnemu w wątrobie. Po podaniu doustnym finasterydu stwierdzono występowanie dwóch metabolitów finasterydu, które mają małą aktywność hamującą 5-alfa-reduktazę w porównaniu do finasterydu.

### Eliminacja

Średni okres półtrwania finasterydu w fazie wydalania wynosi sześć godzin. Klirens osoczowy finasterydu wynosi około 165 ml/min. Po podaniu doustnym finasterydu 39% dawki produktu leczniczego jest usuwane z moczem w postaci metabolitów (z moczem nie jest wydalany produkt leczniczy w postaci niezmienionej). Około 57% całkowitej dawki jest wydalane z kałem.

Szybkość wydalania finasterydu jest nieznacznie mniejsza u osób w wieku podeszłym. W miarę starzenia się osób badanych następuje wydłużenie okresu półtrwania od około 6 godzin u mężczyzn w wieku od 18 do 60 lat do 8 godzin u mężczyzn w wieku powyżej 70 lat. Obserwacja ta nie ma znaczenia klinicznego i nie jest wymagane zmniejszenie dawki u osób w wieku podeszłym.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i z klirensiem kreatyniny w zakresie od 9 do 55 ml/min rozmieszczenie pojedynczej dawki finasterydu znakowanej <sup>14</sup>C było podobne jak u zdrowych ochotników. Stopień wiązania z białkami również nie różnił się u pacjentów z niewydolnością nerek. Metabolity zwykle wydalane z moczem zostały wydalone z kałem. Okazało się, że wydalanie metabolitów z kałem wzrasta adekwatnie do zmniejszania wydalania ich z moczem. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek, którzy nie są dializowani.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach nie wykazały istnienia ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego u ludzi. Przeprowadzono badania dotyczące działania toksycznego dawek wielokrotnych, badania genotoksyczności, badania w kierunku działania kancerogennego i badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego. Wykonano także badania toksykokinetyczne i nad biotransformacją produktu leczniczego. Badania na małpach Rhesus wykazały, że występowanie w nasieniu niewielkich ilości finasterydu nie może być czynnikiem ryzyka dla rozwoju męskiego płodu.

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach na samcach szczurów dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano zmniejszenie masy gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych, osłabienie czynności wydzielniczej gruczołów płciowych dodatkowych oraz zmniejszenie współczynnika płodności (w wyniku podstawowego działania farmakologicznego finasterydu). Znaczenie kliniczne tych zjawisk nie jest jasne.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów 5-alfa-reduktazy obserwowano feminizację płodów szczurów płci męskiej, jeśli samicom podawano finasteryd w czasie ciąży. Podawanie finasterydu dożylnie w dawkach nieprzekraczających 800 ng na dobę ciężarnym samicom małp Rhesus podczas okresu rozwoju zarodkowego i płodowego nie wiązało się z występowaniem nieprawidłowości u płodów płci męskiej. Dawka ta jest około 60-120 razy wyższa niż szacunkowa dawka finasterydu znajdującego się w nasieniu mężczyzny po podaniu 5 mg finasterydu, na którą kobieta mogłaby być narażona poprzez nasienie. Dla potwierdzenia znaczenia wyników uzyskanych w modelu zwierzęcym małpy Rhesus dla rozwoju płodowego u ludzi ciężarnym samicom małp podawano doustnie finasteryd w dawce 2 mg/kg mc./dobę (ekspozycja ustrojowa (AUC) małp była nieznacznie wyższa (3-krotnie) niż mężczyzn po podaniu finasterydu w dawce wynoszącej 5 mg, czyli przekraczała szacunkową ilość finasterydu znajdującego się w nasieniu około 1-2 miliony razy), co wiązało się z rozwojem nieprawidłowości zewnętrznych narządów płciowych u płodów płci męskiej. Nie obserwowano żadnych innych nieprawidłowych zmian u płodów płci męskiej, nie stwierdzono też żadnych nieprawidłowości u płodów płci żeńskiej związanych ze stosowaniem finasterydu w jakiegokolwiek dawce.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki: magnezu stearynian, talk, skrobia żelowana, celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), laktoza jednowodna (102,25 mg).

Otoczka: tytanu dwutlenek (E171), laktoza jednowodna (0,3809 mg), makrogol 6000, hydroksypropyloceluloza, hypromeloza.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

5 lat

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

W tekturowym pudełku znajduje się 28 tabletek w blistrach z folii PVC/Al.

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

Kobiety w ciąży lub kobiety w wieku rozrodczym nie powinny dotykać pokruszonych lub połamanych tabletek produktu leczniczego Zasterid (patrz punkt 4.3 i 4.4).

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapeszt  
Węgry

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

10537

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

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.08.2013 r.

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