

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1.Търговско име на лекарствения продукт

PENESTER®

2.Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество: Finasteride 5 mg в една филмирана таблетка.

Помощни вещества: виж т. 6.1.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-14157/17-08 06

702/08-08-06 *Milica*

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки

Външен вид: светло жълти лещовидни филмирани таблетки.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечение и контрол на доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП).

Penester намалява случаите на урологични събития при пациенти с ДХП:

- намалява риска от остро задържане на урина
- намалява риска от необходимост от хирургична интервенция, включително трансуретрална резекция на простатата (ТУРП) и простатектомия.

Penester предизвиква регресия на хипертрофиралата простата, подобрява отделянето на урина и облекчава симптомите, свързани с ДХП.

Само пациенти с хипертрофия на простатата трябва да бъдат лекувани с Penester.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Препоръчителна доза: 5 mg finasteride (= 1 таблетка) дневно (с или без храна).

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст или при пациенти с нестабилна фаза на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс до 0,9 ml/s).

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някой от компонентите на този лекарствен продукт.

В съответствие с показанията, този лекарствен продукт е предназначен само за мъже. Независимо от това, рискът от употреба при бременни и жени, които може би са бременни, трябва да се има пред вид (виж 4.6. Бременност и кърмене).

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Общи:

Пациентите с голямо количество на остатъчната урина и/или значително намалено отделяне на урина трябва да бъдат наблюдавани внимателно поради възможността от обструктивна уропатия.



Влияние върху ПСА и откриването на карцином на простатата:

Все още не е доказана клинична полза при пациенти, страдащи от карцином на простатата и лекувани с finasteride. Пациенти с ДХП и повишени нива на простатно-специфичния антиген (ПСА) са наблюдавани при контролирани клинични изследвания, при които нивата на ПСА са определяни многократно и е правена биопсия на простатата. Тези изследвания не са показали промяна в честотата на откриване на карцином на простатата, дължаща се на finasteride. Няма значима разлика в общата честота на карцином на простатата при пациенти лекувани с finasteride или плацебо.

За да се изключи карцином на простатата се препоръчва на лекарите да провеждат ректален преглед на пациентите преди началото на терапията с finasteride и след това редовно, така както другите изследвания.

Серумният ПСА също се използва за откриване на карцином на простатата. По принцип, концентрация на ПСА > 10 ng/ml (Hybritech) изисква допълнителна оценка и обсъждане извършването на биопсия на простатата; в случай на концентрация на ПСА между 4 и 10 ng/ml се препоръчва допълнителна оценка на състоянието. При мъже с и без карцином на простатата може да се наблюдава значително припокриване на концентрациите на ПСА. Поради това, карцином на простатата не може да се изключи при мъже с ДХП, чиито концентрации на ПСА са в нормални граници, независимо от лечението с finasteride. Концентрация на ПСА < 4 ng/ml не изключва наличието на карцином на простатата.

Finasteride предизвиква понижаване на плазмените концентрации на ПСА приблизително с 50% при пациенти с ДХП, дори и при наличие на карцином на простата. Това понижаване на серумните концентрации на ПСА при пациенти с ДХП, лекувани с finasteride, трябва да се има пред вид при оценка на данните за ПСА; това не изключва едновременното съществуване на карцином на простатата. Това понижаване може да се очаква в целия интервал от концентрации на ПСА, независимо, че може да е различно при отделните пациенти. Анализите на концентрациите на ПСА, определяни в продължение на 4 години при проучване на finasteride при повече от 3000 пациенти потвърждава, че е необходимо да се удвоят концентрациите на ПСА при пациенти, лекувани с finasteride повече от 6 месеца, за да се сравнят с нормалните концентрации при нелекувани мъже. Тази корекция запазва чувствителността и специфичността на изследването на ПСА, така както и способността му да установява карцином на простатата.

Всяко стабилно повишаване на концентрацията на ПСА при пациенти, лекувани с finasteride, трябва внимателно да се оценява, като се има пред вид и възможността за неблагоприятен отговор на лечението с Penester.

Finasteride не намалява значително концентрацията на свободен ПСА (съотношението свободен към общ ПСА). Съотношението между свободния и общия ПСА остава постоянно дори по време на действието на finasteride. Ако стойността на свободния ПСА се използва като помощно средство за установяване на карцином на простатата, тази стойност не е необходимо да бъде коригирана по какъвто и да е начин.

Влияние върху лабораторните тестове:

Ефект върху концентрацията на ПСА



Серумната концентрация на ПСА е свързана с възрастта на пациента и размера на простатата, а размера на простатата е свързан с възрастта на пациента. Когато се оценяват лабораторните стойности на концентрациите на ПСА трябва да се има пред вид факта, че концентрацията на ПСА при пациенти, лекувани с finasteride е понижена. Възможно е да се наблюдава бързо спадане на ПСА при повечето пациенти през първия месец от лечението; след това новата концентрация на ПСА се стабилизира. Концентрацията след лечението е приблизително половината от концентрацията преди лечението.

Ето защо концентрациите на ПСА трябва да се удвояват при типичните пациенти, лекувани с finasteride повече от 6 месеца, за да се сравнят с нормалните стойности при нелекувани мъже.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не са наблюдавани никакви клинично значими лекарствени взаимодействия. Finasteride изглежда не влияе значимо върху ензимната система на лекарствения метаболизъм, свързан с цитохром Р-450. Пропранолол, дигоксин, глибенкламид, варфарин, теофилин и феназон са тествани при мъже; не са установени клинично значими взаимодействия.

Друго съпътстващо лечение

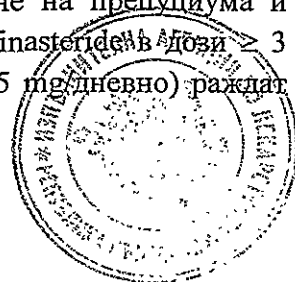
Независимо, че не са провеждани специални проучвания на взаимодействията, finasteride е прилаган по време на клинични тестове едновременно с АСЕ-инхибитори, парацетамол, ацетилсалицилова киселина, алфа-блокери, бета-блокери, калциеви антагонисти, сърдечни нитрати, диуретици, H₂-антагонисти, инхибитори на HMG-CoA редуктаза, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), хинолони и бензодиазепин без да показва никакви клинично значими нежелани взаимодействия.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Finasteride е противопоказан при бременни или жени, които може би са бременни (виж Противопоказания).

Инхибиторите на 5-алфа-редуктазата тип II имат способността да инхибират трансформацията на тестостерон до дихидротестостерон. Ако се приложат при бременни жени лекарствените продукти от този тип, включително finasteride, могат по този начин да предизвикат аномалия в генеталиите на мъжките зародиши. Дозозависимо развитие на хипоспадия е наблюдавано при новородени мъжки плъхове, родени от женски плъхове, които са приемали finasteride в дози в интервала от 100 micrograms/kg/дневно до 100 mg/kg/дневно (1 ÷ 1000 пъти по-високи от препоръчаната при хора доза от 5 mg/дневно). Честотата е в интервала от 3,6 до 100%. Освен това, плъхове, на които е даван finasteride в дози ≥ 30 micrograms/kg/дневно ($\geq 3\%$ от препоръчаната при хора доза от 5 mg/дневно) раждат малки от мъжки пол с намалено тегло на простатата и на семенното мехурче, удължено отделяне на препуциума и преходно развитие на млечни зърна; плъхове, на които е даван finasteride в дози ≥ 3 micrograms/kg/дневно ($\geq 3\%$ от препоръчаната при хора доза от 5 mg/дневно) раждат



малки от мъжки пол със стеснено аногенитално разстояние. Критичният период, през който тези синдроми могат да се появят, е 16 – 17^{-ия} ден след раждането.

Описаните по-горе промени са очаквани фармакологични ефекти на 5-алфа-редуктазните инхибитори тип II. Много от тези промени, като хипоспадия, наблюдавани при новородени мъжки пълхове, които са били изложени на действието на finasteride в утробата, са подобни на тези наблюдавани при възрастни мъжки пълхове с генетичен недостиг на 5-алфа-редуктазни инхибитори тип II. Ето защо finasteride е противопоказан при бременни жени и такива, които може да са бременни.

Ефектите от излагането на finasteride в утробата, по време на ембрионалното развитие, са наблюдавани също и при маймуни резус (бременността продължава 20-100 дни). Този вид е по-близък до хората от пълховете или зайците. Интравенозното прилагане на finasteride на бременни маймуни в дози, превишаващи 800 ng/дневно (поне 60-120 пъти по-високи от дозата, на която се приема, че са изложени бременните жени от спермата на мъже, приемащи 5 mg/дневно finasteride) не предизвиква никакви аномалии в ембриона. За да се докаже релевантността на този модел на ембрионално развитие, finasteride е даван перорално в по-високи дози (2 mg/kg/дневно, 20 пъти по-високи от препоръчаната при хора доза 5mg/дневно, или приблизително 1 – 2 000 000 пъти по-високи от дозата, на която се приема, че са изложени бременните жени от спермата на мъже, приемащи 5 mg/дневно finasteride) на бременни женски маймуни. Тези дози са предизвикали аномалии в гениталиите на мъжките ембриони. Не са наблюдавани други аномалии при мъжки ембриони и не са наблюдавани аномалии, които могат да се свържат с приложението на finasteride в каквито и да са дози, при женски ембриони.

Излагането на finasteride – риск за ембриона

Бременни и жени, които може би са бременни, не трябва за докосват натрошени или счупени таблетки Penester, поради възможността от абсорбиране на finasteride и последващия риск за мъжкия ембрион. Таблетките Penester са филмирани и при нормално манипулиране, ако не се разтрошават или чупят, контакт с лекарственото вещество не може да се осъществи.

Кърмене

Finasteride не е предназначен за употреба при жени. Не е известно дали преминава в майчиното мляко или не.

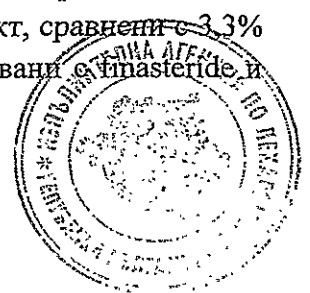
4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са установени.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Penester се понася добре.

В продължение на 4 години са наблюдавани, от гледна точка безопасността на продукта, 1524 пациенти, лекувани с finasteride в доза 5 mg дневно и 1516 пациенти, на които е давано плацебо. 4,9% (74 пациенти) са прекъснали лечението поради нежелани лекарствени реакции, свързани с прилагането на лекарствения продукт, сравнени с 3,3% (50 пациенти), на които е давано плацебо. 3,7% (57 пациенти), лекувани с finasteride и



2,1% (32 пациенти), получавали плацебо са прекъснали изследването поради нежелани реакции, свързани с половата функция. Това е най-често наблюдаваната нежелана лекарствена реакция.

По време на 4-годишното изследване, ефектите, свързани с половата функция, промените в гърдите и екзантема са единствените клинични нежелани лекарствени реакции, разглеждани от оценяващите лекари като нежелани реакции, свързани възможно, вероятно или сигурно с прилагането на лекарствения продукт, честотата на които превишава 1% в групата, приемаща finasteride и е значително по-висока в сравнение с плацебо-групата. През първата година от изследването при 8,1% от пациентите, лекувани с finasteride се наблюдава импотентност, сравнено с 3,7% от пациентите, получаващи плацебо. Потиснато либидо е наблюдавано при 6,4% сравнено с 3,4% от пациентите и смущения в еякулацията при 0,8% сравнено с 0,1% (във всички случаи finasteride сравнен с плацебо). От 2-та до 4-та година на изследването не са установени различия в появата на тези ефекти. Общата честота от 2-та до 4-та година е както следва: импотентност (5,1% finasteride; 5,1 % плацебо), потиснато либидо (2,6%; 2,6%) и нарушена еякулация (0,2%; 0,1%). През първата година от изследването намален обем на еякулата е докладван при 3,7% и 0,8% от пациентите, получавали съответно finasteride и плацебо; в периода от 2-та до 4-та година общата честота е 1,5% при finasteride и 0,5% при плацебо. През първата година също така е докладвана хипертрофия на гърдите (0,5%; 0,1%), чувствителност на гърдите (0,4%; 0,1%) и екзантема (0,5%; 0,2%). В периода от 2-та до 4-та година общата честота е както следва: хипертрофия на гърдите (1,8%; 1,1%), чувствителност (0,7%; 0,3%) и екзантема (0,5%; 0,1%).

Няма доказателства за повишена честота на нежеланите лекарствени реакции при продължително лечение с finasteride. Колкото по-дълго е лечението, толкова по-рядка е появата на нови нежелани лекарствени реакции върху половите функции.

Следните нежелани реакции са наблюдавани след въвеждането на лекарствения продукт:

- реакции на свръхчувствителност, включващи пруритус, уртикария и оток на устните и лицето.

- болка в тестисите.

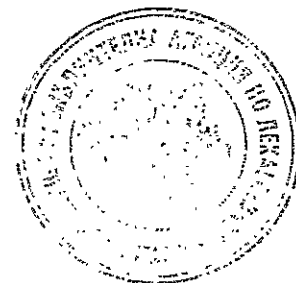
Промени в лабораторните проби:

При пациенти, лекувани с finasteride намалява концентрацията на ПСА (виж т. 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба). Не са наблюдавани други различия в стандартните лабораторни параметри.

4.9. Предозиране

При клинични изследвания на пациенти е давана единична доза до 400 mg finasteride и многократни дози до 80 mg/дневно finasteride за период от 3 месеца. Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции.

Няма специфична терапия при предозиране на finasteride.



5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Инхибитор на 5-алфа-редуктаза

АТС код: G04CB01

Механизъм на действие:

Finasteride е конкурентноспособен инхибитор на човешката 5-алфа-редуктаза тип II, бавно образуващ стабилен ензимен комплекс с нея. Връщането от това състояние е много бавно ($t_{1/2} = 30$ дни). Установено е, *in vitro* и *in vivo*, че finasteride е специфичен инхибитор на 5-алфа-редуктазата тип II, без какъвто и да е афинитет към андрогенните рецептори.

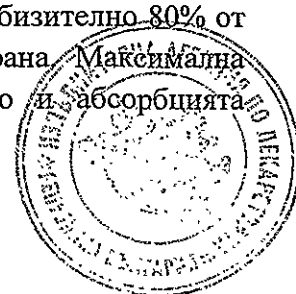
Доброкачествената хиперплазия на простатата (ДХП) се появява при повечето мъже на възраст над 50 години и разпространението ѝ се разширява с възрастта. Епидемиологични изследвания показват, че хиперплазията на простатата увеличава три пъти риска от остро задържане на урина и необходимостта от хирургическа интервенция. При мъже с хиперплазия на простатата съществува три пъти по-голяма вероятност от умерени до тежки симптоми, засягащи отделянето на урина и намаляване на уринната струя в сравнение с мъже с малка простата. Хипертрофията на простатната жлеза и последващата ДХП зависи от ефективния андроген дихидротестостерон (ДХТ). Тестостеронът, синтезиран от тектикулите и надбъбречните жлези, бързо се трансформира до ДХТ чрез 5-алфа-редуктазата тип II, особено в простатата, черния дроб и кожата. Този ензим е най-често свързан с ядрата на клетките на тези тъкани.

При пациенти с ДХП, приемащи finasteride в продължение на 4 години в доза 5 mg/дневно, е доказано, че концентрацията на ДХТ в кръвообращението се намалява приблизително със 70% и това намаление е съпроводено с умерено намаляване на размера на простатата с приблизително 20%. Освен това, ПСА се понижава приблизително с 50%, което съответства на намаляването на растежа на епителиалните клетки. Потискането на концентрацията на ДХТ и регресията на хиперплазията на простатата, заедно с едновременното намаляване на концентрацията на ПСА е било поддържано по време на изследването през 4-те години. При тези изследвания циркулиращата концентрация на тестостерон се е повишила с приблизително 10-20%. Въпреки това, тя остава във физиологичния интервал.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорално приложение при мъже на ^{14}C -finasteride, 39% от дозата се отделя чрез урината под формата на метаболити (чрез урината не се отделя непроменена субстанция) и 57% от цялата доза се отделя чрез фекалиите. Установено е, че само малка част от инхибиращата активност на finasteride спрямо 5-алфа-редуктазата се дължи на два метаболита.

Бионаличността на finasteride след перорално приложение е приблизително 80% от тази при интравенозно приложение. Не се влияе от приема на храна. Максимална плазмена концентрация се достига до 2 часа след приложението и абсорбцията



приключва до 6-8 часа. Свързването с протеините е приблизително 93%. Плазменият клирънс е приблизително 165 ml/min и обемът на разпределение – приблизително 76 l.

При пациенти в напреднала възраст елиминирането на finasteride е малко забавено. Времето на полуживот е удължено до 8 часа при мъже на възраст около 70 години, сравнено със средното време на полуживот 6 часа при мъже на възраст от 18 до 60 години. Тези данни не са клинично значими и не е необходимо адаптиране на дозировката в зависимост от възрастта.

При пациенти с хронично бъбречно увреждане и креатининов клирънс 9 – 55 ml/min, проводимостта, след прилагането на доза от ¹⁴C-finasteride не се различава от проводимостта при здрави доброволци. Свързването с протеините също не се различава при пациенти с увредени бъбреци. Частта от метаболитите, която обикновено са отделя чрез урината, се отделя чрез фекалиите. Фактът, че отделянето на метаболитите чрез фекалиите нараства пропорционално, ако екскрецията им чрез урината се намали, го доказва. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност, които не са на диализа.

Няма данни относно прилагането на лекарствения продукт при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Доказано е, че finasteride преминава през хематоенцефалната бариера. Малки количества finasteride са открити в еякулата на лекувани пациенти.

5.3. Предклинични данни за безопасност

LD₅₀ след перорално приложение на finasteride, както при мъжки така и при женски мишки, е приблизително 500 mg/kg.

LD₅₀ след перорално приложение на finasteride при мъжки и женски плъхове достига приблизително 400 mg/kg (женски плъхове) и 1000 mg/kg (мъжки плъхове).

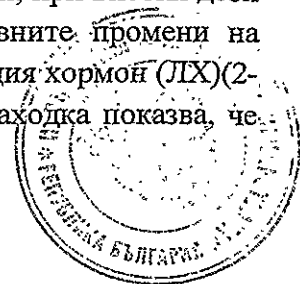
Данни за тератогенност и ембриотоксичност – виж т. 4.6. Бременност и кърмене.

Данни за канцерогенност и мутагенност:

При 24-месечно изследване върху плъхове, на които е даван finasteride в дози до 320 mg/kg/дневно (3200 пъти по-високи от препоръчаните при хора – 5 mg/дневно), не е установен канцерогенен ефект.

При 19-месечно изследване на канцерогенност при мишки, е наблюдавано значимо увеличаване ($p < 0,05$) на тестикуларния аденом на клетките на Leydig при дози от 250 mg/kg/дневно (2500 пъти по-високи от препоръчаните при хора дози – 5 mg/дневно); при мишки, на които са давани дози 2,5 mg/kg/дневно (25 пъти по-високи) или 25 mg/kg/дневно (250 пъти по-високи от препоръчаните при хора дози – 5 mg/дневно) не са открити аденоми.

При мишки, на които е давана доза 25 mg/kg/дневно (250 пъти по-висока от препоръчаната при хора – 5 mg/дневно) и при плъхове с доза ≥ 40 mg/kg/дневно (≥ 400 пъти по-висока от препоръчаната при хора – 5 mg/дневно), е наблюдавана повишена честота на хиперплазия на клетките на Leydig. При двата вида гризачи, при високи дози finasteride е установена позитивна корелация между пролиферативните промени на клетките на Leydig и увеличаване на серумните нива на лутеинизиращия хормон (ЛХ)(2-3 пъти по-високи от нивата, намерени в контролната група). Тази находка показва, че



промените в клетките на Leydig се появяват поради повишените серумни нива на ЛХ, не като следствие от директната активност на finasteride.

Не са открити промени в клетките на Leydig, свързани с прилагането на лекарствения продукт както при плъхове, така и при кучета, на които е даван finasteride за период от 1 година в дози от 20 mg/kg/дневно (плъхове: 200 пъти по-високи от дозата, препоръчвана при хора – 5 mg/дневно) и 45 mg/kg/дневно (кучета: 450 пъти по-високи от дозата, препоръчвана при хора – 5 mg/дневно), или при мишки, на които е давана доза 2,5 mg/kg/дневно (25 пъти по-висока от дозата, препоръчвана при хора – 5 mg/дневно) за период от 19 месеца.

Доказателство за мутагенност не е намерено нито при *in vitro* тест за бактериална мутагенеза, нито при тест за мутагенност върху клетки от бозайници, нито при *in vivo* тест на алкално елюиране. При *in vitro* тест за хромозомни аномалии, когато клетки от яйчник на хамстер са третирани с високи дози finasteride (450-550 микромола), хромозомните аномалии умерено се повишават. Тези концентрации отговарят на 4000 – 5000 пъти по-високи максимални плазмени концентрации при хора след прилагането на цялата доза от 5 mg. Освен това, концентрациите използвани при *in vitro* изследванията (450 – 550 микромола) не могат да бъдат достигнати в биологична система. При *in vivo* тест за хромозомни аномалии при мишки, не е наблюдавано повишаване на хромозомните аномалии след максималната толерирана доза (250 mg/kg/дневно, 2500 пъти по-висока от дозата препоръчвана при хора – 5 mg/дневно).

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate, maize starch, povidon 30, docusate sodium, carboxymethyl starch sodium, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose 2910/5, macrogol 6000, talc, titanium dioxide, Simeicone emulsion SE4, yellow iron oxide.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания за съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Блистер от бяло PVC/PVDC/Al фолио, указание за употреба, картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

30 филмирани таблетки



6.6. Препоръки при употреба

За перорално приложение.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ZENTIVA a.s.,
U kabelovny 130, Dolni Mecholupy,
102 37 Prague 10, Czech Republic

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт
(подновяване на разрешението)**

Дата на последна редакция на текста: 14. 05. 2004

