

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GEFIN 5 MG

potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Finasteridum 5 mg v jedné potahované tabletě

Pomocné látky: jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg monohydrátu laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Kulaté bílé bikonvexní potahované tablety o průměru 7 mm s vyznačenými symboly „F“ a „5“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

GEFIN 5 MG je indikován k léčení a kontrole benigní hyperplazie prostaty (BPH) s cílem:

- zmenšení zbytnělé prostaty, zlepšení proudění moči a zmírnění příznaků sdružených s BPH;
- snížit riziko akutní retence moči a potřeby provedení chirurgického výkonu, včetně transuretrální resekce prostaty (TURP) a prostatektomie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka je jedna 5 mg tableta denně (s jídlem nebo bez jídla).

GEFIN může být podáván samostatně nebo v kombinaci s alfa-blokátorem doxazosinem (viz bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti).

Tablety musí být polykány vcelku a nesmí být děleny nebo drceny. I když lze zmírnění symptomů pozorovat brzy po zahájení terapie, může být nutná délka léčby nejméně 6 měsíců k tomu, aby bylo možno objektivně posoudit, zda pacient příznivě odpovídá na léčbu.

U starších osob nebo u pacientů s kolísavým stupněm renální nedostatečnosti (kreatininová clearance nejméně 9 ml/min) není nutná úprava dávkování.

Nejsou k dispozici údaje u pacientů s jaterní nedostatečností.

GEFIN není určen pro podávání ženám a dětem.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na finasterid nebo kteroukoli pomocnou látku.

Přípravek je kontraindikován u těhotných žen nebo u žen, které mohou potenciálně otěhotnět (viz bod 4.6 Těhotenství a kojení, Expozice finasteridem – rizika pro plod mužského pohlaví).

Finasterid není indikován ani u žen, ani u dětí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně:

- Pacienty s velkým množstvím reziduální moče a/nebo výrazně zmenšeným proudem moče je třeba pečlivě sledovat pro možnost obstrukční uropatie. Možnost chirurgického zákroku má být metodou volby.
- U pacientů léčených finasteridem je nutná konzultace s urologem.
- Obstrukce při trilobulární hypertrofii prostaty musí být vyloučena ještě před zahájením léčby finasteridem.

Účinky na hodnoty PSA a odhalování karcinomu prostaty

U pacientů s karcinomem prostaty, léčeným finasteridem, nebyl dosud prokázán žádný klinický přínos. Pacienti s BPH a zvýšenými hladinami specifického prostatického antigenu (PSA) byli sledováni v kontrolovaných klinických studiích s opakovaným stanovováním hodnot PSA a opakovanými biopsiemi prostaty. Podle těchto studií se nezdálo, že by finasterid měnil míru detekce karcinomu prostaty. Celková incidence karcinomu prostaty u pacientů léčených finasteridem nebo placebem se významně nelišila.

Doporučuje se, aby pacienti před zahájením léčby finasteridem a později pravidelně periodicky, byli podrobováni vyšetření *per rectum*, jakož i dalším vyšetřením na vyloučení karcinomu prostaty. Sérový PSA se také používá k detekci karcinomu prostaty. Obecně lze říci, že hladina PSA > 10 ng/ml (Hybritech) vybízí k dalšímu zhodnocení a zvážení biopsie; pro hladiny mezi 4 až 10 ng/ml je doporučeno další zhodnocení stavu. U mužů s karcinomem prostaty a bez tohoto onemocnění lze pozorovat značné překrývání hodnot PSA. Proto u mužů s BPH a s hodnotami PSA v normálním referenčním rozmezí, bez ohledu na léčbu finasteridem, nelze karcinom prostaty vyloučit. Hladina PSA < 4 ng/ml rovněž karcinom prostaty nevylučuje.

Finasterid působí u pacientů s BPH snížení koncentrací PSA v plazmě přibližně o 50%, dokonce i v přítomnosti karcinomu prostaty. Toto snížení sérových hladin PSA u pacientů s BPH léčených finasteridem by mělo být vzato v úvahu při hodnocení hodnot PSA a nevylučuje současný výskyt karcinomu prostaty. Toto snížení lze předpokládat v celém rozsahu detekovaných hodnot PSA, i když se u jednotlivých pacientů může lišit. Analýza hodnot PSA u pacientů léčených finasteridem po dobu 6 měsíců a déle potvrdila, že při srovnání s hodnotami u neléčených mužů, je třeba hodnoty PSA násobit dvěma. Tato úprava zachovává senzitivitu a specificitu stanovení PSA i její schopnost odhalit karcinom prostaty.

Jakýkoli přetrvávající vzestup hladin PSA u pacientů léčených finasteridem by měl být pečlivě přehodnocen, včetně zvážení případné non-compliance při léčbě finasteridem.

Ovlivnění laboratorních testů

Vliv na hladiny PSA

Koncentrace PSA v séru koreluje s věkem nemocného a objemem prostaty a vlastní objem prostaty koreluje s věkem nemocného. Hodnotíme-li laboratorní hodnoty PSA, měli bychom vzít v úvahu skutečnost, že u pacientů léčených finasteridem hladiny PSA klesají. U většiny pacientů pozorujeme během prvního měsíce léčby rychlý pokles hladin PSA, po tomto období se hladiny PSA stabilizují na nové úrovni. Hladiny po léčbě dosahují přibližně polovičních hodnot hladin před léčbou. U pacientů léčených finasteridem po dobu 6 měsíců a déle je třeba hodnoty PSA při porovnání s neléčenými muži násobit dvěma. Pro klinický výklad viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití, Účinky na hodnoty PSA a odhalování karcinomu prostaty.

Finasterid významně nesnižuje procento volného PSA (poměr volného ku celkovému PSA). Poměr volného k celkovému PSA zůstává i po působení finasteridu konstantní. Pokud se hodnoty volného PSA použijí jako pomůcky k detekci karcinomu prostaty, není nutné jejich hodnoty nijak upravovat.

Karcinom prsu u mužů

U mužů užívajících finasterid v dávce 5 mg byl v průběhu klinických studií i v postmarketingovém období hlášen karcinom prsu. Lékař své pacienty musí upozornit na nutnost okamžitě hlásit jakékoli změny prsu, jako bulky, bolestivost, známky gynekomastie či výtoku z bradavky.

Přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by neměli tento přípravek užívat.

Jaterní insuficience

Vliv jaterní insuficience na farmakokinetiku finasteridu nebyl studován.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly zjištěny žádné interakce s jinými léky, které by měly klinický význam. Nezdá se, že by finasterid významně ovlivňoval enzymatický systém metabolismu léků, vázaný na cytochrom P-450. Žádné klinicky významné interakce s léčivými látkami propranolol, digoxin, glibenklamid, warfarin, theophylin a antipyrin nebyly zjištěny.

Finasterid je primárně metabolizován systémem cytochromu P450 3A4, ale nezdá se, že by jej významně ovlivňoval. Přestože se riziko ovlivnění farmakokinetických vlastností jiných léčiv finasteridem považuje za nízké, je možné, že inhibitory a induktory cytochromu P450 3A4 mohou ovlivnit plazmatické koncentrace finasteridu.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Finasterid je kontraindikován u žen, které jsou těhotné nebo které mohou potenciálně otěhotnět (viz bod 4.3 „Kontraindikace“)

Díky schopnosti inhibitorů 5 α -reduktázy II. typu inhibovat přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron mohou tyto přípravky, včetně finasteridu, způsobit abnormality zevních pohlavních orgánů plodů mužského pohlaví, pokud jsou podány těhotným ženám (viz bod 5.3).

Expozice finasteridem – rizika pro plod mužského pohlaví

Ženy, které jsou těhotné, nebo mohou potenciálně otěhotnět, se nesmí dotýkat rozdrcených nebo rozlomených tablet přípravku GEFIN z důvodů možné absorpce finasteridu kůží a potenciálního rizika pro plod mužského pohlaví (viz bod 4.6 Těhotenství a kojení). Tablety přípravku GEFIN jsou potahované a při běžné manipulaci, pokud nejsou rozlomeny nebo rozdrceny, ke kontaktu s léčivou látkou nedojde.

Malé množství finasteridu bylo objeveno v semenné tekutině pacientů užívajících 5 mg finasteridu denně. Není však známo, zda plody mužského pohlaví mohou být nepříznivě ovlivněny, je-li jejich matka vystavena semenné tekutině pacientů léčených finasteridem. Pokud je, nebo může být pacientova sexuální partnerka těhotná, doporučuje se, aby bylo minimalizováno její vystavení semenné tekutině.

Kojení

Přípravek GEFIN není indikován pro použití u žen. Není známo, zda je finasterid vylučován do mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucí účinky jsou impotence a snížení libida. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují časně a s pokračující léčbou u většiny pacientů vymizí.

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky *finasteridu* hlášené z klinických studií a postmarketingového užívání rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: 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 ($< 1/10\ 000$); *není známo* (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	není známo	reakce z přecitlivělosti, včetně otoku rtů a obličeje
Srdeční poruchy	není známo	palpitace
Poruchy jater a žlučových cest	není známo	zvýšení jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	méně časté	vyrážka
	není známo	svědění, kopřivka
Poruchy reprodukčního systému a prsu	časté	impotence, poruchy ejakulace (snížený objem ejakulátu), zvětšení prsou
	méně časté	citlivost prsu
	není známo	testikulární bolest
Psychiatrické poruchy	časté	snížení libida
Vyšetření	velmi časté	snížení hladiny PSA (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)

Kromě toho byl z klinických studií a postmarketingového užívání hlášen karcinom prsu u mužů (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Medicínální léčba prostatických symptomů (MTOPS studie)

Studie MTOPS srovnávala finasterid 5 mg/denně (n=768); doxazosin 4 mg nebo 8 mg/denně (n=756); kombinovanou léčbu finasterid 5 mg/denně a doxazosin 4 mg nebo 8 mg/denně (n=786) a placebo (n=737). V uvedené studii byl profil bezpečnosti a tolerance kombinované léčby obecně shodný s profily jednotlivých monoterapií. Četnost poruch ejakulace byla u pacientů na kombinované léčbě srovnatelná se součtem četnosti nežádoucích účinků pro jednotlivé monoterapie.

Další dlouhodobá data

V 7leté, placebem kontrolované studii, které se zúčastnilo 18 882 zdravých mužů, z nichž u 9 060 byly pro analýzu k dispozici údaje z punkční biopsie prostaty, byl karcinom prostaty zjištěn u 803 mužů (18,4%) léčených finasteridem a u 1 147 mužů (24,4%), kteří dostávali placebo. Ve skupině na finasteridu mělo 280 pacientů (6,4%) karcinom prostaty s Gleason skóre 7-10 zjištěným punkční biopsií prostaty oproti 237 pacientům (5,1%) ve skupině na placebo. Dodatečná analýza naznačuje, že zvýšení prevalence karcinomu prostaty vyššího stupně pozorované ve skupině na finasteridu může být vlivem účinku finasteridu na objem prostaty vysvětleno vyšší tendencí k odhalení. Ze všech případů diagnostikovaného karcinomu prostaty bylo přibližně 98% klasifikováno jako intrakapsulárních (stadium T1 nebo T2). Vztah mezi dlouhodobým užíváním finasteridu a nádory s Gleason skóre 7-10 není známý.

Laboratorní změny:

Jsou-li hodnoceny laboratorní výsledky PSA, je třeba brát do úvahy skutečnost, že hladiny PSA jsou u pacientů léčených finasteridem sníženy (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). U většiny pacientů dochází v průběhu prvních měsíců léčby k prudkému poklesu hladin PSA, časem se však hodnoty PSA ustálí na nové základní hladině. Základní hodnota po léčbě dosahuje přibližně

poloviny hodnot před léčbou. U pacientů léčených finasteridem po dobu 6 měsíců a déle je proto třeba hodnoty PSA při porovnání s neléčenými muži násobit dvěma.

Pro klinický výklad viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití; *Účinky na hodnoty PSA a odhalování karcinomu prostaty*.

Žádné další rozdíly standardních laboratorních parametrů nebyly, u pacientů léčených finasteridem ani u pacientů dostávajících placebo, identifikovány.

4.9 Předávkování

Žádná specifická léčba předávkování finasteridem není doporučena.

V klinických studiích dostali pacienti jednotlivou dávku až 400 mg finasteridu a opakované dávky finasteridu až 80 mg/den po dobu 3 měsíců, aniž byly zaznamenány nežádoucí účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory testosteron-5 α -reduktázy

ATC kód: G04CB01

Finasterid je kompetitivní inhibitor lidské 5 α -reduktázy typu II, nitrobuněčného enzymu který metabolizuje testosteron na více účinný androgen, dihydrotestosteron (DHT). U benigní hyperplazie prostaty (BPH) zvětšení vlastní prostaty je závislé na přeměně testosteronu na DHT uvnitř prostaty. Finasterid je vysoce účinný pro snížení cirkulujícího a prostatického DHT. Finasterid nemá žádnou afinitu k receptoru pro androgen.

V klinických studiích s pacienty se středně závažnými až závažnými příznaky BPH, zvětšenou prostatou při vyšetření *per rectum* a nízkým reziduálním objem moče, finsaterid v průběhu čtyř let snižoval četnost akutní retence moče ze 7/100 na 3/100 a nutnost chirurgického zákroku (TURP nebo prostatektomie) z 10/100 na 5/100. Toto snížení bylo sdruženo se zlepšením symptomů QUASI-AUA skóre o dva body (rozsah 0-34), trvalým snížením objemu prostaty o ~ 20% a trvalým zvýšením průtokové rychlosti moče.

Medicinální léčba prostatických symptomů (MTOPS studie)

Medicinální terapie prostatických symptomů (MTOPS studie) byla 4letá až 6letá studie na 3 047 mužích se symptomatickou BPH, kteří byli randomizováni do skupin dostávajících finasterid 5 mg denně; doxazosin 4 nebo 8 mg denně *; kombinaci finasteridu 5 mg denně s doxazosinem 4 nebo 8 mg denně * anebo placebo. Primárním cílovým ukazatelem byla doba do klinické progresi BPH definované jako potvrzené ≥ 4 bodové zvýšení symptomatického skóre z výchozích hodnot, akutní retence moče, BPH vyvolaná nedostatečností ledvin, opakující se infekce močových cest nebo urosepsy, případně inkontinence. Ve srovnání s placebem léčba finasteridem, doxazosinem anebo kombinovanou léčbou vedla k významnému snížení rizika klinické progresi BPH o 34% ($p=0,002$), 39% ($p<0,001$) a 67% ($p<0,001$), podle pořadí. Většina případů (274 z 351) představujících progresi BPH mělo potvrzeno ≥ 4 bodové zvýšení symptomatického skóre; riziko zvýšení symptomatického skóre bylo sníženo o 30% (95% CI 6-48%); 46% (95% CI 25-60%) a 64% (95% CI 48-75%), ve skupině na finasteridu, doxazosinu, nebo kombinované léčbě, podle pořadí ve srovnání s placebem. Akutní retence moče byla zaznamenána v 41 případech z 351 případů progresi BPH; riziko akutní retence moče bylo sníženo o 67% ($p=0,011$), 31% ($p=0,296$) a 79% ($p=0,001$), ve skupině na finasteridu, doxazosinu, nebo kombinované léčbě, podle pořadí ve srovnání s placebem. Pouze skupiny na finasteridu a kombinované léčbě se významně lišily od skupiny na placebu.

* titrováno z 1 mg na 4 až 8 mg, podle snášenlivosti v průběhu 3 týdnů

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání dávky ^{14}C -finasteridu bylo 39% podané dávky vyloučeno močí v podobě metabolitů (ve skutečnosti žádná nezměněná látka nebyla močí vyloučena) a 57% celkově podané dávky bylo vyloučeno stolicí. Byly identifikovány dva metabolity, které představují pouze zlomek 5α -reduktázové aktivity II typu finasteridu.

Biologická dostupnost finasteridu je $\sim 80\%$, ve vztahu k nitrožilní referenční dávce a není ovlivněna jídlem. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za dvě hodiny po podání a absorpce je kompletní za 6-8 hodin. Vazba na bílkoviny je $\sim 93\%$. Plazmatická clearance a distribuční objem jsou $\sim 165 \text{ ml/min}$ a $\sim 76 \text{ l}$, podle pořadí.

U osob vyššího věku je rychlost vylučování poněkud snížena. Plazmatický poločas je prodloužen z ~ 6 hodin, u mužů ve věku 18-60 let, na 8 hodin u mužů starších 70 let. To však nemá žádný klinický význam a nevyžaduje snížení dávky.

U pacientů s chronickým poškozením funkce ledvin, u kterých clearance kreatininu byla v rozsahu 9-55 ml/min, nevedlo podání jednotlivé dávky ^{14}C -finasteridu k žádným odlišnostem od zdravých dobrovolníků. Část metabolitů, která byla normálně vyloučena močí, byla vyloučena stolicí. Pročež se zdá, že vylučování stolicí se zvyšuje úměrně poklesu vylučování metabolitů močí. Úprava dávky u nedialyzovaných pacientů není nutná.

Žádné údaje, týkající se pacientů s nedostatečností jater, nejsou dostupné.

Bylo prokázáno, že finasterid prochází hematoencefalickou bariérou. Malé množství finasteridu bylo nalezeno v semenné tekutině léčených pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Žádné neklinické údaje, na podkladě konvenčních studií toxicity opakované dávky, genotoxicity, nebo karcinogenního potenciálu, neodhalují zvláštní riziko pro člověka. Reprodukční toxikologické studie u potkaních samců ukázaly snížení váhy prostaty a semenného váčku, snížené vylučování z připojených pohlavních žláz a snížený index fertility (vyvolaný primárním farmakologickým účinkem finasteridu). Klinická významnost těchto nálezů je nejasná.

Podobně jako u jiných inhibitorů 5α -reduktázy, byla pozorována feminizace potkaních samčích plodů po podání finasteridu v době březosti. Nitrožilní podání finasteridu březím opicím *rhesus* v dávkách až do 800 ng denně v průběhu celého období fetálního a embryonálního vývoje nevedlo k žádným abnormalitám plodů mužského pohlaví. Tato dávka je 60-120krát vyšší než odhadované množství v semenné tekutině mužů užívajících 5 mg finasteridu, a kterým mohou být vystaveny ženy skrze semennou tekutinu. Pro potvrzení relevantnosti uvedeného modelu opic *Rhesus*, na vývoj fetů u člověka se perorální dávka 2 mg/kg/den (systémová expozice (AUC) opic byla mírně vyšší (3x) než u mužů užívajících 5 mg finasteridu, nebo ~ 1 -2 miliony krát vyšší než odhadované množství finasteridu v semenné tekutině) podala březím opicím, co mělo za následek abnormality zevních pohlavních orgánů mužských plodů. Nebyly zjištěny žádné další abnormality plodů mužského pohlaví a bez ohledu na použitou dávku finasteridu nebyly žádné abnormality zjištěny u plodů ženského pohlaví.

Na dávce závislý rozvoj hypospádií byl pozorován u novorozenech potkaních samců narozených potkaním samicím, kterým byl finasterid podán v dávkách od 100 $\mu\text{g/kg/den}$ do 100 mg/kg/den (1x až 1 000x vyšší než doporučená dávka pro člověka). Incidence hypospádií byla od 3,6% do 100%. Pokud potkaní samice dostávaly finasterid v nižším množství, než je doporučená dávka pro člověka, pak měla mláďata mužského pohlaví sníženou váhu prostaty a semenných váčků, opožděné oddělování předkožky a zmenšenou anogenitální vzdáleností. Kritická doba, během které se tyto příznaky mohou objevit, byla stanovena na 16. až 17. den březosti.

Výše popsané změny jsou předpokládány farmakologickými účinky inhibitorů 5α -reduktázy typu II. Mnohé z těchto změn, jako je hypospádie pozorovaná u narozených potkaních samců, kteří byli *in utero* vystaveni finasteridu, jsou obdobné změnám, které byly pozorovány u dospělých samců s genetickou deficiencí 5α -reduktázy typu II. To je důvod, proč je finasterid kontraindikován u žen, které jsou anebo potenciálně mohou být těhotné.

Žádné abnormality, potenciálně související s finasteridem při jakýchkoli použitých dávkách, nebyly pozorovány při expozicích *in utero* u plodů ženského pohlaví.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

jádro tablety: natrium-lauryl-sulfát, předbobtnalý kukuřičný škrob, monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesium-stearát

potahovaná vrstva: potahová soustava Sepifilm 002 bezbarvá: hypromelosa, mikrokrytalická celulóza, makrogol 400 stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC/Al blistr - velikost balení: 15, 28, 30, 50 a 100 tablet

HDPE lahvičky s PP uzávěrem – velikost balení: 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GENERICON, s.r.o.
Anny Letenské 1108/15
120 00 Praha 2
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/202/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

21. 3. 2007 / 20.10.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

3.11.2010