

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lifin, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 79 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Jasnoniebieskie, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lifin jest wskazany w leczeniu i kontroli łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia – BPH) u pacjentów z powiększonym gruczołem krokowym (objętość gruczołu krokowego powyżej 40 ml) w celu:

- zmniejszenia rozmiarów powiększonego gruczołu krokowego, poprawy przepływu moczu i złagodzenia objawów związanych z BPH.
- zmniejszenia częstości występowania ostrego zatrzymania moczu i potrzeby leczenia operacyjnego, włączając w to przezcewkową resekcję gruczołu krokowego (ang. Transurethral Resection of the Prostate – TURP) i prostatektomię.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Zalecana dawka to jedna tabletki 5 mg na dobę, przyjmowana z pokarmem lub bez. Tabletki musi być połykana w całości i nie można jej dzielić ani kruszyć (patrz punkt 6.6).

Pomimo możliwości wystąpienia poprawy klinicznej w krótkim czasie, kontynuowanie leczenia może być konieczne przez okres co najmniej 6 miesięcy, aby obiektywnie ocenić czy nastąpiła poprawa. Z tego powodu, leczenie powinno być długoterminowe. Ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu zmniejsza się w ciągu 4 miesięcy terapii.

Stosowanie w niewydolności wątroby

Brak jest dostępnych danych na temat stosowania produktu leczniczego u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Stosowanie w niewydolności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek (klirens kreatyniny mniejszy nawet niż 9 ml/min), ponieważ w badaniach farmakokinetycznych nie wykazano

wpływu niewydolności nerek na wydalanie finasterydu. Nie prowadzono badań dotyczących finasterydu u pacjentów hemodializowanych.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki, pomimo że w badaniach farmakokinetycznych wykazano zmniejszoną eliminację finasterydu u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Lifin nie jest wskazany do stosowania u kobiet oraz dzieci i młodzieży.

- Nadwrażliwość na finasteryd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża - produkt leczniczy jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży lub w wieku rozrodczym (patrz punkt „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”, Ekspozycja na finasteryd w dawce 5 mg - ryzyko dla płodu płci męskiej)).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Pacjentów z dużą objętością zalegającego moczu i (lub) silnie zmniejszonym odpływem moczu należy uważnie obserwować w celu uniknięcia powikłań spowodowanych niedrożnością dróg moczowych. Należy wziąć pod uwagę możliwość zabiegu operacyjnego.

- Należy rozważyć konsultację urologa u pacjentów leczonych finasterydem.
- Przed rozpoczęciem leczenia finasterydem należy wykluczyć zatrzymanie moczu spowodowane **rozrostem trójpłatowym gruczołu krokowego**.
- Brak jest doświadczeń w leczeniu pacjentów z niewydolnością wątroby. Zalecana jest ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ finasteryd jest metabolizowany w wątrobie i jego stężenie w osoczu może być zwiększone u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).
- Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni zażywać tego produktu leczniczego.

Kontakt z rozkruszonymi lub pękniętymi tabletkami

Kobiety (np. personel medyczny) w ciąży lub w wieku rozrodczym, mogące zajść w ciążę nie powinny dotykać tabletek finasterydu, ponieważ istnieje ryzyko wchłonięcia finasterydu i zagrożenia dla płodu płci męskiej (patrz punkt 4.6). Pacjenta należy poinstruować o konieczności poinformowania kobiet z jego otoczenia o konieczności unikania kontaktu z tabletkami produktu leczniczego Lifin.

Wpływ na PSA (ang. Prostate-Specific Antigen – swoisty antygen sterczowy) i diagnozowanie raka gruczołu krokowego

Dotychczas nie wykazano klinicznych korzyści stosowania produktu leczniczego Lifin przez pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Przeprowadzono kontrolowane badania kliniczne z obserwacją pacjentów z BPH (ang. Benign Prostatic Hyperplasia – łagodny rozrost gruczołu krokowego) i podwyższonym stężeniem swoistego antygeny sterczowego, u których regularnie przeprowadzano badanie stężenia PSA oraz biopsje stercza. Badania te nie wykazały zmian w częstości rozpoznawania raka gruczołu krokowego, a ogólna częstość występowania raka stercza nie różniła się znacząco w grupie pacjentów leczonych finasterydem i w grupie placebo.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Lifin, a następnie okresowo w trakcie leczenia, zalecane jest badanie gruczołu krokowego *per rectum* oraz inne badania służące do wykrywania raka stercza. Do wykrywania raka gruczołu krokowego wykorzystywane są również pomiary PSA w osoczu. Zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami wyjściowe stężenie PSA >10 ng/ml (oznaczany

metodą Hybritech) powinien skłonić do dalszej diagnostyki i rozważenia zasadności biopsji. Przy stężeniach PSA pomiędzy 4 a 10 ng/ml zalecana jest dalsza diagnostyka. Należy pamiętać, że wartości PSA u mężczyzn zdrowych i u mężczyzn chorych na raka gruczołu krokowego nakładają się. Z tego względu u mężczyzn z BPH stężenie PSA w granicach normy nie wyklucza raka gruczołu krokowego, niezależnie od leczenia produktem leczniczym Lifin. Wyjściowy poziom PSA < 4 ng/ml nie wyklucza możliwości występowania raka gruczołu krokowego.

U pacjentów z BPH Lifin powoduje spadek poziomu PSA w surowicy o około 50%, nawet w przypadku raka gruczołu krokowego. Przy ocenie wyników poziomu PSA, u pacjentów z łagodnym wzrostem gruczołu krokowego leczonych produktem leczniczym Lifin, musi być brany pod uwagę spadek poziomu PSA w osoczu krwi, który nie wyklucza współistnienia raka gruczołu krokowego. Spadek poziomu PSA może być do przewidzenia po przeanalizowaniu dotychczasowych wyników tego badania, jednak może różnić się u poszczególnych pacjentów. Analiza danych uzyskanych podczas trwającego 4 lata, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślepą próbą, w którym uczestniczyło 3000 pacjentów (ang. Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study, PLESS) potwierdziła, że u pacjentów leczonych finasterydem 6 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 raka gruczołu krokowego.

Utrzymujący się wzrost PSA u pacjentów stosujących finasteryd powinien być dokładnie przeanalizowany. Należy również wziąć pod uwagę to, czy przestrzegane były zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Lifin.

Procent wolnego PSA (stosunek PSA wolnego do całkowitego) nie jest znacząco obniżany przez Lifin. Stosunek ten pozostaje stały nawet podczas terapii produktem leczniczym Lifin. Jeżeli procent wolnego PSA jest wykorzystywany jako dodatkowa informacja przy diagnozowaniu raka gruczołu krokowego, nie ma konieczności dostosowania jego wartości.

Wpływ na wyniki badań diagnostycznych

Wpływ na poziom PSA

Stężenie PSA w surowicy związane jest z wiekiem pacjenta i objętością gruczołu krokowego, a objętość stercza zależy od wieku pacjenta. Podczas oceny oznaczeń laboratoryjnych poziomu PSA należy wziąć pod uwagę, że wartości PSA zmniejszają się u pacjentów leczonych finasterydem. U większości pacjentów szybkie zmniejszenie poziomu PSA jest obserwowane w okresie pierwszych miesięcy leczenia, po tym czasie stężenia PSA stabilizują się na nowym poziomie. Stężenie PSA po okresie leczenia wynosi połowę wartości wyjściowej. W związku z powyższym, u typowych pacjentów leczonych finasterydem przez okres co najmniej 6 miesięcy, wartości PSA należy podwoić w celu porównania z normalnymi wartościami PSA u mężczyzn nieleczonych. W celu interpretacji klinicznej, patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Wpływ na swoisty antygen sterczowy i wykrywalność raka gruczołu krokowego.

Rak piersi u mężczyzn

W badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki raka piersi u mężczyzn stosujących finasteryd w dawce 5 mg. Lekarz powinien poinformować pacjenta, aby niezwłocznie zgłosił wykrycie jakichkolwiek zmian w tkance gruczołów sutkowych takich, jak guzki, ból, ginekomastia lub wpływ z brodawki sutkowej.

Niewydolność wątroby

Nie badano wpływu niewydolności wątroby na farmakokinetykę finasterydu.

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.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lifin nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Nie potwierdzono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności działania produktu leczniczego w tych grupach wiekowych.

Laktoza

Tabletki zawierają laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji lekowych z innymi produktami leczniczymi.

Finasteryd jest metabolizowany głównie przez układ cytochromu P450 3A4 ale nie wpływa znacząco na funkcje tego układu. Oceniono, iż ryzyko, że finasteryd wpływa na farmakokinetykę innych produktów leczniczych jest niewielkie, niemniej jednak możliwe jest, że inhibitory i aktywatory cytochromu P450 3A4 mogą wywierać wpływ na stężenie finasterydu w surowicy. Jednakże opierając się o ustalony margines bezpieczeństwa, wydaje się mało prawdopodobne, aby jakiegokolwiek zwiększenie stężenia finasterydu wynikające z jednoczesnego stosowania takich inhibitorów, miało znaczenie kliniczne.

W badaniach prowadzonych z udziałem ludzi testowano produkty lecznicze, które zawierały: propranolol, digoksynę, glibenklamid, warfarynę, teofilinę i fenazon nie stwierdzając znaczących klinicznie interakcji z finasterydem.

Inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Finasteryd jest głównie metabolizowany przez cytochrom P₄₅₀ 3A4, ale nie wydaje się istotnie wpływać na jego układ. Chociaż istnieje niewielkie ryzyko wpływu finasterydu na właściwości farmakokinetyczne innych produktów leczniczych, to inhibitory i induktory cytochromu P₄₅₀ 3A4 mogą wpływać na stężenie finasterydu w osoczu. Jednak, według ustalonych marginesów bezpieczeństwa, istnieje małe prawdopodobieństwo, aby wzrost spowodowany jednoczesnym stosowaniem takich inhibitorów miał znaczenie kliniczne.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji finasterydu z następującymi lekami stosowanymi u mężczyzn: propranololem, digoksyną, glibenklamidem, warfaryną, teofiliną i fenazonem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Lifin 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 konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu, te produkty lecznicze, włączając finasteryd, podawane przypadkowo kobietom w ciąży mogą powodować zaburzenia rozwoju zewnętrznych narządów płciowych u płodów płci męskiej

Kontakt z finasterydem – zagrożenie dla płodu męskiego

Kobiety w ciąży i w wieku rozrodczym nie powinny dotykać rozkruszonych lub przełamanych tabletek produktu leczniczego Lifin, ponieważ istnieje możliwość wchłonięcia finasterydu i w konsekwencji zagrożenia wystąpienia zaburzeń rozwojowych u płodu płci męskiej. Tabletki produktu leczniczego Lifin są powlekane co uniemożliwia bezpośredni kontakt z substancją czynną podczas codziennego ich użytkowania, pod warunkiem, że nie została ona przełamana lub rozkruszona.

Z nasienia mężczyzn otrzymujących produkt leczniczy Lifin w dawce 5 mg na dobę wyizolowano

niewielkie ilości finasterydu. Nie wiadomo, czy kontakt kobiety ciężarnej z nasieniem pacjenta leczonego finasterydem będzie miał niepożądane skutki dla płodu płci męskiej. Z tego względu, jeśli partnerka seksualna pacjenta jest lub może być w ciąży, należy unikać narażenia jej na kontakt z nasieniem.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Lifin jest niewskazany do stosowania u kobiet

Nie wiadomo czy finasteryd przenika do mleka ludzkiego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane to impotencja i zmniejszone libido. Te działania niepożądane zazwyczaj występują na początku leczenia i u większości pacjentów ustępują w trakcie leczenia.

Działania niepożądane odnotowane w czasie badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania.

Częstość występowania działań niepożądanych określono jak poniżej:

bardzo często	($\geq 1/10$)
często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
niezbyt często	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
rzadko	($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
bardzo rzadko	($< 1/10000$)
nieznana	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<u>Klasyfikacja układów i narządów</u>	<u>Częstość: działanie niepożądane</u>
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Nieznana</i> : reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk warg, języka, gardła i twarzy)
Zaburzenia psychiczne	<i>Często</i> : obniżone libido <i>Nieznana</i> : depresja, utrzymywanie się obniżonego libido po przerwaniu leczenia
Zaburzenia serca	<i>Nieznana</i> : przyspieszone bicie serca (kołatanie serca)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Nieznana</i> : zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Niezbyt często</i> : wysypka <i>Nieznana</i> : świąd, pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>Często</i> : impotencja <i>Niezbyt często</i> : zaburzenia ejakulacji, tkliwość i powiększenie gruczołów sutkowych <i>Nieznana</i> : ból jąder, zaburzenia wzrodu utrzymujące się po przerwaniu leczenia, zaburzenia ejakulacji utrzymujące się po przerwaniu leczenia, niepłodność męska i (lub) słaba jakość nasienia. Po odstawieniu finasterydu zgłaszano unormowanie lub poprawę jakości nasienia.

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

Dane z badań długoterminowych

W 7-letnim badaniu kontrolowanym placebo, obejmującym 18882 zdrowych mężczyzn, spośród których od 9060 były dostępne wyniki z przeprowadzonej biopsji gruczołu krokowego u 803 (18, 4%) mężczyzn przyjmujących Lifen i u 1147 (24,4%) mężczyzn otrzymujących placebo stwierdzono wystąpienie raka gruczołu krokowego. Na podstawie przeprowadzonej biopsji, w grupie mężczyzn leczonych produktem leczniczym Lifen u 280 (6,4%) stwierdzono wystąpienie raka gruczołu krokowego o stopniu złośliwości 7-10 w skali Gleasona, w porównaniu z 237 (5,1%) mężczyznami w grupie otrzymującej placebo. Dodatkowe analizy wskazują, że większa częstość występowania raka stercza o wysokim stopniu złośliwości obserwowana w grupie otrzymującej Lifen może być uzasadniona błędem metody wykrywania spowodowanym wpływem produktu leczniczego Lifen na objętość gruczołu. Wśród wszystkich przypadków raka stercza rozpoznanych w tym badaniu, około 98% było sklasyfikowanych jako wewnątrztorbkowe (stopień zaawansowania klinicznego T1 lub T2). Istotność kliniczna danych o stopniu złośliwości 7-10 w skali Gleasona jest nieznaną.

Leczenie objawów chorób gruczołu krokowego (ang. MTOPS)

W badaniu MTOPS porównywano działanie finasterydu w dawce 5 mg/dobę (n=768), doksazosyny w dawce 4 lub 8 mg/dobę (n=756), terapii skojarzonej z zastosowaniem finasterydu w dawce 5 mg/dobę i doksazosyny w dawce 4 lub 8 mg/dobę (n=786) oraz placebo (n=737). W badaniu tym profil bezpieczeństwa i tolerancji dla leczenia skojarzonego na ogół odpowiadał profilom dla pojedynczych składników. Częstość występowania zaburzeń ejakulacji u pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną była porównywalna z sumą częstości występowania tego działania niepożądanego w obydwu monoterapiach.

Rak sutka

W trakcie trwającego 4–6 lat badania placebo i badania kontrolowanego porównawczego 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 kontrolowanego 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 kontrolowanego 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 leczonego finasterydem oraz 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 nieznanym jest związek pomiędzy długotrwałym stosowaniem finasterydu i występowaniem zmian nowotworowych sutka u mężczyzn.

Wyniki badań laboratoryjnych

Przy ocenie wyników oznaczeń laboratoryjnych poziomu PSA należy wziąć pod uwagę fakt, że poziom PSA jest ogólnie obniżony u pacjentów leczonych finasterydem (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.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów, którzy otrzymywali pojedyncze dawki produktu leczniczego Lifin do 400 mg oraz przyjmujących dawki wielokrotne do 80 mg na dobę przez 3 miesiące nie obserwowano zależnych od dawki działań niepożądanych.

Nie istnieje metoda swoistego leczenia przedawkowania produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory 5-alfa reduktazy testosteronu, kod ATC: G04C B01.

Finasteryd jest kompetycyjnym inhibitorem ludzkiej 5-alfa reduktazy typu II, z którym stopniowo tworzy stabilny kompleks enzymatyczny. Konwersja tego kompleksu jest bardzo powolna ($t_{1/2}=30$ dni). W badaniach *in vitro* i *in vivo* stwierdzono że finasteryd jest specyficznym inhibitorem 5-alfa reduktazy typu II. Enzym przekształca testosteron do silniejszego androgenu dihydrotestosteronu (DHT). Fizjologiczne funkcjonowanie i łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH) są zależne od przekształcenia testosteronu w dihydrotestosteron. Finasteryd nie wykazuje powinowactwa do receptorów androgenowych.

Badania kliniczne wykazują szybkie zmniejszenie wartości DHT w surowicy o 70%, co prowadzi do zmniejszenia objętości gruczołu krokowego. Po 3 miesiącach objętość gruczołu zmniejsza się o około 20% i proces ten postępuje osiągając około 27% po 3 latach. Wyraźne zmniejszenie następuje w strefie obwodowej bezpośrednio otaczającej cewkę moczową. Pomiaru urodynamiczne również potwierdziły znaczące zmniejszenie napięcia mięśnia wypieracza moczu w wyniku zmniejszenia niedrożności.

Znaczącą poprawę maksymalnego tempa przepływu moczu oraz złagodzenie objawów uzyskuje się po kilku tygodniach w porównaniu ze stanem z początku leczenia. Różnice w stosunku do placebo zostały udokumentowane po odpowiednio 4 i 7 miesiącach.

Wszystkie parametry skuteczności zostały utrzymane podczas 3-letniego okresu obserwacji.

Wpływ czterech lat leczenia finasterydem na występowanie ostrego zatrzymania moczu, potrzebę operacji chirurgicznej, wskaźnik objawów i objętość gruczołu krokowego:

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami BPH, powiększeniem gruczołu krokowego stwierdzonym badaniem *per rectum* oraz małą objętością zalegającego moczu, finasteryd zmniejszał częstość występowania ostrego zatrzymania moczu z 7/100 do 3/100 w ciągu czterech lat, a konieczność leczenia operacyjnego (TURP lub prostatektomia) z 10/100 do 5/100. Zmiany te były powiązane z 2-punktową poprawą w skali QUASJI-AUA (zakres

0–34), trwałym zmniejszeniem objętości gruczołu krokowego o około 20% i trwałym zwiększeniem szybkości przepływu moczu.

Leczenie objawów chorób gruczołu krokowego (MTOPS)

Badanie MTOPS prowadzono przez 4–6 lat, objęto nim 3047 pacjentów z objawowym BPH, randomizowanych do grupy finasterydu 5 mg/dobę, doksazosyny 4 lub 8 mg/dobę*, leczenia skojarzonego finasterydem 5 mg/dobę i doksazosyną 4 lub 8 mg/dobę* lub placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do klinicznej progresji BPH, określanej jako wzrost o co najmniej 4 punkty względem wartości wyjściowych w skali oceny objawów ostre zatrzymanie moczu, niewydolność nerek zależna od BPH, nawracające zakażenia dróg moczowych lub urosepsa, lub nietrzymanie moczu. W porównaniu z placebo, leczenie finasterydem, doksazosyną lub leczenie skojarzone powodowało znaczący spadek ryzyka progresji BPH odpowiednio o 34% ($p=0,002$), 39% ($p<0,001$) i 67% ($p<0,001$). Większość objawów (274 z 351), które składały się na progresję BPH potwierdzono co najmniej 4 punktowym wzrostem w skali oceny objawów; ryzyko progresji objawów zmalało odpowiednio o 30% (95% CI 6 do 48%), 46% (95% CI 25 do 60%) i 64% (95% CI 48 do 75%) w grupie finasterydu, doksazosyny i leczenia skojarzonego odpowiednio, w porównaniu do placebo.

Ostre zatrzymanie moczu wystąpiło w 41 z 351 przypadków progresji BPH; ryzyko rozwoju ostrej retencyjnej niewydolności nerek zmalało odpowiednio o 67% ($p=0,011$), 31% ($p=0,296$) i 79% ($p=0,001$) odpowiednio w grupach finasterydu, doksazosyny i leczenia skojarzonego w porównaniu z placebo. Jedynie u pacjentów z grupy finasterydu i leczenia skojarzonego stwierdzono znamienne różnice w porównaniu z placebo.

*Dawkę zwiększano stopniowo co 3 tygodnie od 1 mg do 4 lub 8 mg, w zależności od tolerancji pacjenta na produkt leczniczy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność finasterydu wynosi około 80%. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po około 2 godzinach od podania produktu leczniczego, a całkowite wchłonięcie następuje po 6–8 godzinach.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 93%.

Klirens osoczowy i objętość dystrybucji wynoszą odpowiednio około 165 ml/min (70–279 ml/min) i 76 l (44–96 l). Kumulowanie się niewielkich ilości finasterydu jest widoczne przy podaniu wielokrotnym. Po podaniu finasterydu w dobowej dawce 5 mg minimalne stężenie w stanie stacjonarnym obliczono na 8 do 10 ng/ml i pozostaje ono stałe z upływem czasu.

Eliminacja

Okres półtrwania w osoczu wynosi średnio 6 godzin (4 do 12 godzin) (u mężczyzn >70 lat: 8 godzin, z zakresem 6 do 15 godzin).

Po podaniu radioaktywnie znakowanego finasterydu około 39% (32 do 46%) podanej dawki wydalana jest z moczem w postaci metabolitów. Praktycznie nie wykrywa się w moczu finasterydu w postaci niezmiennionej. Około 57% (51 do 64%) całkowitej dawki wydalane jest z kałem.

U pacjentów w podeszłym wieku, zmniejszył się wskaźnik wydalania. Okres półtrwania jest wydłużony z około 6 godzin u mężczyzn w wieku 18-60 lat do 8 godzin u mężczyzn w wieku powyżej 70 lat. Dane te nie mają znaczenia klinicznego i nie powodują konieczności zmniejszenia dawki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny jedynie 9 ml/min) nie obserwowano zmian w wydalaniu finasterydu (patrz punkt 4.2). Nie było różnic również w zakresie wiązania z białkami u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Część metabolitów, która u zdrowych osób zazwyczaj wydalana jest przez nerki, była wydalana z kałem. Wydaje się więc, że wydalanie z kałem wzrasta współmiernie do zmniejszenia wydalania metabolitów z moczem. Nie ma konieczności modyfikacji dawki finasterydu u niedializowanych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Finasteryd przekracza barierę krew–mózg.

W nasieniu leczonych pacjentów zaobserwowano obecność niewielkich ilości finasterydu.

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 produktu leczniczego 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/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

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana

Sodu dokuzynian

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu stearylofumarany

Skład otoczki

Opadry II 31F58914 white*:

Indygokarmina (E132)

*Hypromeloza, Laktoza jednowodna, Tytanu dwutlenek (E171), Makrogol 4000, Sodu cytrynian dwuwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Al.

Wielkości opakowania: 28 (2 blistry po 14 sztuk), 28 (4 blistry po 7 sztuk) i 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Kobiety ze stwierdzoną lub podejrzaną ciążą nie powinny brać do rąk rozkruszonych lub przełamanych tabletek Lifin (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.6).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12182

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

31.03.2006/20.04.2011/18.09.2012/2014.07.14

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO