

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STECUR 5 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

principio attivo: finasteride 5 mg.

Eccipienti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

STECUR è indicato nel trattamento e nel controllo dell'iperplasia prostatica benigna, anche detta ipertrofia prostatica, in quanto induce la regressione dell'ingrossamento prostatico, migliora il flusso urinario ed i sintomi associati all'iperplasia prostatica benigna.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato è una compressa da 5 mg al giorno, con o lontano dai pasti.

STECUR può essere somministrato da solo o con l'alfa-bloccante doxazosina (vedere paragrafo 5.1 "Proprietà farmacodinamiche", Studi clinici).

Sebbene sia possibile osservare un precoce miglioramento, una azione terapeutica di almeno sei mesi può essere necessaria per stabilire se è stata ottenuta una risposta favorevole.

#### *Dosaggio nell'insufficienza renale*

Nei pazienti con insufficienza renale di vario grado (riduzione della clearance della creatinina fino a 9 ml/min) non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio, dal momento che studi di farmacocinetica non hanno indicato alcuna modificazione nella distribuzione della finasteride.

#### *Dosaggio negli anziani*

Sebbene gli studi di farmacocinetica abbiano indicato che l'eliminazione della finasteride diminuisce di poco nei pazienti di oltre 70 anni di età, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio.

#### 4.3 Controindicazioni

STECUR non è indicato per l'uso in donne o bambini.

STECUR è controindicato in caso di:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- gravidanza - donne che sono o potenzialmente possono essere in gravidanza (vedere paragrafo 4.6 Gravidanza e allattamento. Esposizione a finasteride - rischi per il feto di sesso maschile).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### *Generale*

Per evitare complicazioni ostruttive, è importante che i pazienti con un considerevole residuo urinario e / o flusso urinario severamente ridotto siano attentamente controllati. Deve essere presa in considerazione

la possibilità di un intervento chirurgico.

#### *Effetti su PSA e rilevamento di cancro della prostata*

Non è stato ancora dimostrato alcun beneficio clinico in pazienti con carcinoma della prostata trattati con finasteride 5 mg. Pazienti con IPB ed elevati livelli di antigene prostatico specifico (PSA) nel siero, sono stati monitorati in studi clinici controllati con dosaggi periodici di PSA e biopsie della prostata. In questi studi sulla IPB, la finasteride 5 mg non sembra modificare il tasso di rilevamento del cancro della prostata, e l'incidenza totale di quest'ultimo non risulta significativamente differente nei pazienti con IPB trattati con finasteride 5 mg o placebo.

Si raccomanda, prima di iniziare il trattamento con STECUR e in seguito periodicamente, di eseguire nei pazienti esplorazioni rettali digitali come pure altre valutazioni per il cancro della prostata, come la determinazione dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) nel siero.

Il PSA sierico è anche utilizzato per il rilevamento del cancro alla prostata.

Generalmente un valore basale di PSA > 10 ng / mL (Hybritech) richiede ulteriori valutazioni e suggerisce di prendere in considerazione una biopsia, per i livelli di PSA tra 4 e 10 ng / mL, è consigliabile un'ulteriore valutazione. Vi è una considerevole sovrapposizione nei livelli di PSA fra gli uomini con e senza cancro della prostata. Quindi, negli uomini affetti da IPB, valori di PSA entro il range normale di riferimento non escludono il cancro prostatico, indipendentemente dal trattamento con STECUR.

Un livello basale di PSA <4 ng / mL non esclude un cancro della prostata.

STECUR provoca una diminuzione della concentrazione sierica di PSA di circa il 50% nei pazienti con ipertrofia prostatica benigna, anche in presenza di un cancro della prostata. Questa riduzione dei livelli sierici di PSA nei pazienti con IPB trattati con STECUR deve essere tenuta in considerazione quando si valutano i dati relativi al PSA e non esclude un concomitante cancro della prostata.

Questa riduzione, sebbene possa variare nei singoli pazienti, è applicabile all'intero range di valori del PSA.

L'analisi dei dati del PSA effettuate su più di 3000 pazienti, in uno studio della durata di 4 anni, in doppio cieco, controllato con placebo su efficacia e sicurezza a lungo termine di finasteride (PLESS) ha confermato che nei pazienti tipici trattati con finasteride 5 mg per sei mesi o più, i valori del PSA devono essere raddoppiati se confrontati con il range normale degli uomini non trattati. Con tale aggiustamento vengono conservate la sensibilità e la specificità del dosaggio del PSA, che mantiene la sua capacità di rilevare il cancro della prostata.

Qualsiasi aumento persistente dei livelli sierici di PSA nei pazienti trattati con finasteride 5 mg deve essere attentamente valutato, prendendo anche in considerazione l'assenza di compliance alla terapia con STECUR.

La percentuale di PSA libero (rapporto fra PSA libero e PSA totale) non viene diminuita significativamente da STECUR. Il rapporto fra PSA libero e PSA totale resta costante anche durante il trattamento con STECUR. Quando si usa il valore percentuale di PSA libero come ausilio nella diagnosi di cancro della prostata non è necessario aggiustarne il valore in alcun modo.

#### *Interazioni Farmaco / test di laboratorio*

##### *Effetto sui livelli di PSA*

La concentrazione sierica di PSA è correlata con l'età del paziente e con il volume prostatico, ed il volume prostatico è correlato con l'età del paziente. Quando si valutano i valori di laboratorio del PSA, si deve tenere conto che i livelli di PSA diminuiscono nei pazienti trattati con STECUR.

Nella maggior parte dei pazienti, si osserva una rapida diminuzione dei livelli di PSA nei primi mesi di terapia, successivamente i livelli di PSA si stabilizzano ad un nuovo valore basale. Il valore basale successivo al trattamento corrisponde a circa la metà del valore antecedente al trattamento. Pertanto, nei pazienti trattati con STECUR per sei mesi o più, i valori del PSA devono essere raddoppiati se confrontati con il range normale degli uomini non trattati. Per l'interpretazione clinica, vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, *Effetti su PSA e rilevamento del cancro alla prostata*.

#### *Cancro della mammella negli uomini*

Negli studi clinici e nel periodo post-marketing è stato riportato cancro della mammella negli uomini che assumevano finasteride 5 mg. I medici devono istruire i loro pazienti a segnalare tempestivamente ogni eventuale cambiamento del tessuto mammario, come tumefazioni, dolore, ginecomastia o secrezione dal capezzolo.

#### *Uso Pediatrico*

STECUR non è indicato per uso pediatrico.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state stabilite.

#### *Insufficienza epatica*

L'effetto di insufficienza epatica non è stato studiato sulla farmacocinetica della finasteride.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

STECUR contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

STECUR contiene 106,180 mg di lattosio per compressa.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono state identificate interazioni farmacologiche di importanza clinica.

Finasteride è metabolizzato principalmente dal sistema del citocromo P450 3A4, tuttavia non sembra interferire in modo significativo con quest'ultimo.

Sebbene si ritenga che sia basso il rischio che la finasteride modifichi la farmacocinetica di altri farmaci, è probabile che gli inibitori e gli induttori del citocromo P450 3A4 alterino la concentrazione plasmatica della finasteride. Tuttavia, sulla base dei margini di sicurezza consolidati, è improbabile che un qualsiasi incremento dovuto all'uso concomitante di tali inibitori sia di rilevanza clinica. STECUR non sembra interferisca con il sistema enzimatico metabolizzante farmaci legato al citocromo P 450.

Le sostanze studiate nell'uomo comprendono propranololo, digossina, glibenclamide, warfarin, teofillina e fenazone e non sono state riscontrate interazioni clinicamente significative.

#### *Altra terapia concomitante*

Sebbene non siano stati effettuati studi specifici sulle interazioni farmacologiche, nel corso di studi clinici finasteride è stato usato in concomitanza ad ACE-inibitori, paracetamolo, acido acetilsalicilico ed altri farmaci antiinfiammatori non-steroidi (FANS),  $\alpha$ -bloccanti,  $\beta$ -bloccanti, calcio-antagonisti, nitrati usati in affezioni cardiache, diuretici, H<sub>2</sub>-antagonisti, inibitori della HMG-CoA reduttasi, chinoloni e benzodiazepine senza evidenziare interazioni indesiderate clinicamente significative.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

STECUR è controindicato nelle donne che sono o potenzialmente possono essere in gravidanza (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni")

A causa della capacità degli inibitori della 5 $\alpha$ -reduttasi Tipo II di inibire la conversione del testosterone in diidrotestosterone, questi farmaci, compresa la finasteride, se somministrati ad una gestante, nel caso di un feto di sesso maschile possono causare malformazioni dei genitali esterni.

#### *Esposizione alla finasteride/Rischio per il feto di sesso maschile*

Le donne non devono venire a contatto con compresse di STECUR sgretolate o spezzate quando sono o potenzialmente possono essere in gravidanza, a causa del possibile assorbimento della finasteride e del conseguente rischio potenziale per il feto di sesso maschile (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento"- *Gravidanza*). Le compresse di STECUR hanno un rivestimento, che previene il contatto con il componente attivo durante il normale contatto manuale, purché le compresse non siano state sgretolate o spezzate.

Nel liquido seminale di persone che assumevano finasteride 5 mg/die sono state rinvenute piccole quantità di finasteride. Non è noto se il feto di sesso maschile può essere esposto ad eventi sfavorevoli in caso di esposizione della madre al liquido seminale di un paziente in trattamento con finasteride. Quando la partner sessuale del paziente è o potrebbe essere in gravidanza, si deve raccomandare al paziente di minimizzare l'esposizione della partner al proprio liquido seminale.

#### *Allattamento*

L'uso di STECUR non è indicato nelle donne.

Non è noto se la finasteride venga escreta nel latte umano.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non ci sono dati che suggeriscono che STECUR interferisca sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più frequenti sono impotenza e riduzione della libido. Queste reazioni avverse si manifestano nella fase iniziale della terapia e nella maggior parte dei pazienti si risolvono nel corso della terapia.

Le reazioni avverse riportate durante gli studi clinici e / o nell'uso post-marketing sono elencati nella tabella sottostante.

La frequenza delle reazioni avverse è determinata come segue:

Molto comune ( $\geq 1 / 10$ ), comune ( $\geq 1 / 100$  a  $<1 / 10$ ), non comune ( $\geq 1 / 1,000$  a  $<1 / 100$ ),

Rari ( $\geq 1 / 10,000$  a  $<1 / 1,000$ ), molto rare ( $<1 / 10,000$ ), non note (non possono essere stimate con i dati disponibili).

La frequenza delle reazioni avverse riportate durante l'uso post-marketing non può essere determinata in quanto derivante da segnalazioni spontanee.

| Classificazione per sistemi ed organi                 | Frequenza: reazione avversa  |
|---|--|
| Disturbi del sistema immunitario                      | Non nota: reazioni di ipersensibilità incluso gonfiore delle labbra e del volto  |
| Disturbi psichiatrici                                 | Comuni: riduzione della libido   |
| Patologie cardiache                                   | Non nota: palpitazione   |
| Patologie epatobiliari                                | Non nota: incremento degli enzimi epatici  |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo       | Non comune: rash<br>Non nota: prurito, orticaria   |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Comune: impotenza<br>Non comune: disturbi dell'eiaculazione, aumento di volume della mammella, tensione mammaria<br>Non nota: dolore testicolare |
| Esami diagnostici                                     | Comune: decremento del volume dell'eiaculato   |

In aggiunta, sono stati riportati negli studi clinici e nell'uso post-marketing i seguenti effetti avversi: cancro della mammella negli uomini (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

### *Terapia medica dei sintomi della prostata (MTOPS)*

Lo studio MTOPS mette a confronto la terapia con finasteride 5 mg / die (n = 768), doxazosina 4 o 8 mg / die (n = 756), la terapia combinata di finasteride 5 mg / die e doxazosina 4 o 8 mg / die (n = 786), e placebo (n = 737). In questo studio, il profilo di sicurezza e la tollerabilità della terapia di associazione, è stato generalmente coerente con i profili dei singoli componenti. L'incidenza dei disturbi dell'eiaculazione nei pazienti trattati con l'associazione è risultata paragonabile alla somma delle incidenze di tale esperienza avversa per le due monoterapie.

### *Altri dati a lungo termine*

In uno studio clinico controllato con placebo durato 7 anni che ha arruolato 18.882 uomini sani di età  $\geq 55$  anni, con reperto digito-rettale normale e PSA  $\leq 3,0$  ng/ml, 9.060 dei quali con dati agobiotici disponibili per l'analisi, è stato rilevato un carcinoma della prostata in 803 (18,4%) degli uomini trattati con finasteride 5 mg e in 1.147 (24,4%) degli uomini trattati con placebo. Nel gruppo trattato con finasteride 5 mg, 280 (6,4%) uomini avevano un carcinoma della prostata con punteggio di Gleason di 7-10 rilevati all'agobiopsia vs 237 (5,1%) uomini nel gruppo placebo. Ulteriori dati suggeriscono che l'incremento della prevalenza del carcinoma della prostata di grado elevato osservato nel gruppo trattato con finasteride 5 mg può essere spiegato da un errore sistematico di identificazione dovuto all'effetto di finasteride 5 mg sul volume della prostata. Del totale dei casi di carcinoma della prostata diagnosticati in questo studio, circa il 98% è stato classificato come intracapsulare (stadio clinico T1 o T2) all'atto della diagnosi. La rilevanza clinica dei dati sul punteggio di Gleason 7-10 non è nota.

### *Test di laboratorio*

Quando viene effettuata in laboratorio la determinazione del PSA occorre tenere in considerazione il fatto che i livelli di quest'ultimo diminuiscono in pazienti trattati con STECUR (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

### *Associazione con doxazosina*

Gli effetti collaterali di seguito riportati sono quelli osservati con maggior frequenza quando finasteride è stato somministrato insieme all'alfa-bloccante doxazosina: astenia 16.8% (placebo 7.1%); ipotensione posturale 17.8% (placebo 8.0%), vertigine 23.2% (placebo 8.1%) e disturbi dell'eiaculazione 14.1% (placebo 2.3%).

In sostanza, la sicurezza e profilo di tollerabilità di finasteride somministrato in associazione con l'alfa bloccante doxazosina sono risultati generalmente coerenti con i profili delle componenti individuali. L'incidenza di disturbi dell'eiaculazione nei pazienti trattati con l'associazione è risultata paragonabile alla somma delle incidenze di tale esperienza avversa per le due monoterapie.

### *Indagini diagnostiche*

In caso di misurazione dei livelli di antigene prostatico specifico (PSA) si deve tenere presente che i valori di PSA risultano diminuiti di circa il 50% nel corso del trattamento con finasteride (vedere paragrafo 4.4 " Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

## **4.9 Sovradosaggio**

Pazienti hanno ricevuto dosi singole di finasteride sino a 400 mg e dosi multiple di finasteride fino ad 80 mg/die per tre mesi senza effetti indesiderati.

Non è raccomandato nessun trattamento specifico in caso di sovradosaggio con STECUR.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna, inibitori della testosterone-5-alfa redattasi

Codice ATC: G04CB01

La finasteride è descritta chimicamente: N-(1,1-dimetiletil)-3-osso-4-aza-5alfa-androst-1-ene-17 beta carbossamide. È una sostanza cristallina di colore bianco liberamente solubile nel cloroformio e negli alcoli inferiori, ma praticamente insolubile in acqua.

La finasteride è un inibitore competitivo della 5- $\alpha$ -reduttasi Tipo II, con la quale lentamente forma un complesso enzimatico stabile. La 5- $\alpha$ -reduttasi Tipo II è un enzima intracellulare che metabolizza il testosterone in un androgeno più potente, il diidrotestosterone (DHT). Il turnover di questo complesso è estremamente lento ( $t_{1/2}$  ca 30 giorni). In vitro ed in vivo, la finasteride ha mostrato di essere un inibitore specifico per la 5 $\alpha$ -reduttasi Tipo II e di non possedere nessuna affinità con i recettori per gli androgeni. Lo sviluppo e l'ingrandimento della ghiandola prostatica, e successivamente della IPB, dipende dal potente androgeno DHT. Il testosterone, secreto dai testicoli e dalle ghiandole surrenali, è rapidamente convertito in DHT dalla 5 $\alpha$ -reduttasi Tipo II soprattutto nella ghiandola prostatica, nel fegato e nella cute dove è legato preferenzialmente ai nuclei delle cellule di quei tessuti.

Una dose singola di 5 mg di finasteride ha provocato una rapida diminuzione della concentrazione sierica di DHT, con l'effetto massimo osservato dopo 8 ore. Mentre i livelli plasmatici della finasteride variano nel corso delle 24 ore, i livelli sierici di DHT durante questo periodo permangono costanti, il che sta a significare che le concentrazioni plasmatiche del farmaco non si correlano direttamente con quelle del DHT. In pazienti con IPB, la somministrazione di finasteride per 4 anni alla dose di 5 mg/die ha mostrato di ridurre le concentrazioni circolanti di DHT di circa il 70%, ed è stata associata ad una riduzione mediana del volume prostatico di circa il 20%. Inoltre, il PSA si è ridotto di circa il 50% rispetto ai valori di base, il che suggerisce una riduzione della crescita delle cellule epiteliali prostatiche. In studi sino a 4 anni, si è avuto il mantenimento della soppressione dei livelli di DHT e della regressione della prostata iperplastica associati alla diminuzione dei livelli del PSA. In questi studi i livelli circolanti di testosterone erano aumentati di circa il 10-20%, rimanendo ancora entro valori fisiologici.

Quando finasteride è stato somministrato per 7-10 giorni a pazienti in attesa di essere sottoposti a prostatectomia, il farmaco ha provocato una diminuzione di circa l'80% del DHT intraprostatico. Le concentrazioni intraprostatiche di testosterone erano aumentate fino a 10 volte oltre i livelli di pretrattamento.

In volontari sani trattati con finasteride per 14 giorni, con la sospensione della terapia i valori del DHT sono ritornati ai livelli di pretrattamento in circa 2 settimane. In pazienti trattati per 3 mesi, il volume prostatico, che si è ridotto di circa il 20%, è ritornato vicino ai valori basali dopo circa 3 mesi dalla sospensione della terapia.

La finasteride non ha presentato alcun effetto, rispetto al placebo, sui livelli circolanti di cortisolo, estradiolo, prolattina, ormone tireotropo o tiroxina. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sul profilo dei lipidi plasmatici (ad es., colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità, lipoproteine ad alta densità e trigliceridi) o sulla densità minerale ossea.

In pazienti trattati per 12 mesi è stato osservato un aumento di circa il 15% dell'ormone luteinizzante (LH) e di circa il 9% dell'ormone follicolo-stimolante (FSH); comunque questi livelli sono rimasti ben entro i valori fisiologici. I livelli di LH e FSH in seguito a stimolazione con l'ormone stimolante il rilascio di gonadotropina (GnRH) non sono risultati alterati, il che sta ad indicare che il controllo dell'asse ipofisi-gonadi non è stato influenzato. In seguito al trattamento con finasteride per 24 settimane di volontari sani di sesso maschile per valutare i parametri del liquido seminale, non si sono rilevati effetti clinicamente significativi su concentrazione, motilità, morfologia degli spermatozoi, o pH dello

sperma. È stata osservata una diminuzione mediana del volume dell'eiaculato di 0,6 ml, con una contemporanea riduzione del totale nemospermico per eiaculato. Questi parametri sono rimasti entro il normale range ed erano reversibili con la sospensione della terapia.

La finasteride ha mostrato di inibire il metabolismo degli steroidi C19 e C21 mostrando, quindi, di possedere un effetto inibitorio sia sull'attività epatica che periferica della 5 $\alpha$ -reduttasi Tipo II.

### *Studi clinici*

#### *Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS)*

Il PLESS è uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, della durata di 4 anni condotto per valutare l'effetto della terapia con finasteride sui sintomi dell'IPB e sugli eventi urologici ad essa correlati (chirurgia e ritenzione urinaria acuta [RUA]) su 3.040 pazienti (45-78 anni) con sintomi di IPB moderato-severi e prostata ingrossata all'esplorazione rettale digitale. Lo studio è stato completato da 1.883 pazienti (finasteride n=1000; placebo n=883).

Nello studio PLESS gli interventi chirurgici o la ritenzione urinaria acuta si sono verificati nel 13,2% dei pazienti che assumevano placebo confrontati al 6,6% dei pazienti in terapia con finasteride (riduzione del rischio 51%). Finasteride ha ridotto il rischio di intervento chirurgico del 55% (10,1% per il placebo vs 4,6% per finasteride) e di ritenzione urinaria del 57% (6,6% per il placebo vs 2,8% per finasteride).

Finasteride ha migliorato il punteggio sintomatologico di 3,3 punti rispetto agli 1,3 punti del gruppo placebo (p<0,001). Un miglioramento del punteggio sintomatologico è stato evidente ad un anno nei pazienti trattati con finasteride e durante i 4 anni tale miglioramento è continuato. I pazienti con sintomi da moderati a severi al basale, hanno avuto la tendenza ad ottenere il maggiore miglioramento nel punteggio sintomatologico.

#### *Medical Therapy Of Prostatic Symptoms (MTOPS)*

L'MTOPS è uno studio di durata da quattro a sei anni nel quale 3.047 uomini con IPB sintomatica sono stati randomizzati al trattamento con finasteride 5 mg/die, doxazosina 4 o 8 mg/die, associazione di finasteride 5 mg/die e doxazosina 4 o 8 mg/die, o placebo. Rispetto a placebo il trattamento con finasteride, doxazosina, o terapia di associazione ha dato luogo ad una significativa riduzione del rischio di progressione clinica della IPB (definita dalla comparsa di: aumento del punteggio sintomatologico rispetto al basale di  $\geq 4$  punti, ritenzione urinaria, insufficienza renale IPB-correlata, infezioni urinarie od urosepsi ricorrenti, incontinenza) del 34, 39, e 67%, rispettivamente.

La maggior parte degli eventi (274 su 351) che hanno costituito la progressione della IPB sono stati aumenti confermati del punteggio dei sintomi  $\geq 4$ ; il rischio di progressione è stato ridotto del 30, 46 e 64% nei gruppi finasteride, doxazosina e terapia di associazione, rispettivamente, rispetto a placebo. La ritenzione urinaria acuta ha reso ragione di 41 su 351 eventi di progressione di IPB; il rischio di sviluppare una ritenzione urinaria acuta è stato ridotto del 67, 31, e 79% nei gruppi finasteride, doxazosina e terapia di associazione, rispettivamente, rispetto a placebo.

### *Ulteriori studi clinici*

Gli effetti urodinamici della finasteride nel trattamento dell'ostruzione al deflusso vescicale dovuto ad IPB sono stati valutati mediante tecniche invasive in uno studio della durata di 24 settimane, in doppio cieco, controllato con placebo su 36 pazienti con sintomi di ostruzione urinaria da moderati a severi e una velocità massima di flusso minore di 15 ml/sec. Nei pazienti trattati con 5 mg di finasteride è stata dimostrata, rispetto al placebo, una diminuzione dell'ostruzione evidenziata da un significativo miglioramento della pressione detrusoriale e da un aumento della velocità media di flusso.

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di un anno sono stati valutati mediante RMN, gli effetti della finasteride sul volume delle zone periferiche e periuretrali della prostata in 20 uomini affetti da IPB. I pazienti trattati con finasteride, ma non quelli trattati con placebo, hanno mostrato una significativa diminuzione [ $11,5 \pm 3,2$  cc (SE)] delle dimensioni della ghiandola in toto, attribuibile in larga misura ad una riduzione [ $6,2 \pm 3$  cc] delle dimensioni della zona periuretrale. Poiché la zona periuretrale è responsabile dell'ostruzione al deflusso, questa riduzione può spiegare la risposta clinica favorevole osservata in questi pazienti.

Queste informazioni possono assumere un certo rilievo per gli uomini in corso di trattamento con finasteride per IPB. Finasteride non ha l'indicazione per la riduzione del rischio di carcinoma della prostata.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

La biodisponibilità della finasteride è di circa l'80% e non viene influenzata dal cibo. Le concentrazioni plasmatiche massime di finasteride vengono raggiunte circa 2 ore dopo la somministrazione e l'assorbimento è completo dopo 6-8 ore.

### *Distribuzione*

Dopo somministrazione giornaliera di 5 mg/die la concentrazione plasmatica allo stato di equilibrio era di 8-10 ng/ml ed è rimasta stabile nel tempo.

Il legame proteico è di circa il 93% anche nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina da 9 a 55 ml/min).

La finasteride è stata ritrovata nel liquido cerebrospinale (LCS) di pazienti trattati con un ciclo terapeutico di 7-10 giorni di finasteride ma non sembra che il farmaco si concentri preferenzialmente a livello del LCS. La finasteride è stata anche ritrovata nel liquido seminale di soggetti trattati con 5 mg/die di finasteride. Nell'uomo adulto la quantità di finasteride nel liquido seminale è risultata da 50 a 100 volte inferiore rispetto alla dose di finasteride (5 µg) e non ha avuto effetti sui livelli di DHT circolanti (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici sulla sicurezza", Tossicità su sviluppo e riproduzione).

### *Biotrasformazione/Eliminazione*

Nell'uomo, dopo una dose orale di finasteride marcata con  $^{14}\text{C}$ , il 39% della dose è stata escreta nelle urine sotto forma di metaboliti (praticamente, nelle urine, non è stato escreto farmaco immodificato) ed il 57% della dose totale è stata escreta con le feci.

La finasteride mostra un'emivita media di eliminazione plasmatica di 6 ore. La clearance plasmatica ed il volume di distribuzione della finasteride sono circa 165 ml/min e 76 litri, rispettivamente.

La velocità di eliminazione della finasteride è di poco diminuita nell'anziano. Con l'avanzare dell'età l'emivita è prolungata da un'emivita media di circa 6 ore in uomini di 18-60 anni di età ad 8 ore in uomini di oltre 70 anni di età. Questa osservazione non ha alcun significato clinico e quindi, non è giustificata una riduzione del dosaggio.

In pazienti con compromissione renale cronica la cui clearance della creatinina variava da 9 a 55 ml/min, la distribuzione di una dose singola di finasteride- $^{14}\text{C}$  non è stata diversa da quella dei volontari sani. Una parte dei metaboliti che di norma viene escreta per via renale è stata escreta nelle feci. Pertanto sembra che l'escrezione fecale aumenti proporzionalmente alla diminuzione dell'escrezione urinaria di metaboliti. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti non dializzati con compromissione renale.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### *Tossicologia animale*

La DL<sub>50</sub> orale della finasteride in topi maschi e femmine è di circa 500 mg/kg. La DL<sub>50</sub> orale della finasteride in ratti maschi e femmine è circa 400 e 1.000 mg/kg, rispettivamente.

In un test di epatotossicità, 40 mg/kg/die di finasteride sono stati somministrati per os a cani per 28 giorni. Il sangue venoso è stato analizzato per controllare le transaminasi (SGPT/SGOT). Nessuna delle due transaminasi è risultata aumentata, dimostrando che la finasteride non ha provocato danno epatico.

Con la finasteride, inoltre non sono state osservate importanti modificazioni né delle funzioni renale, gastrica e respiratoria nel cane né del sistema cardiovascolare nel cane e nel ratto.

In uno studio della durata di 24 mesi non è stata osservata alcuna evidenza di un effetto cancerogeno in ratti ricevuti dosi di finasteride sino a 320 mg/kg/die (3.200 volte la dose di 5 mg/die raccomandata nell'uomo).

Non è stata osservata alcuna evidenza di mutagenicità in un test in vitro di mutagenesi batterica, in un test di mutagenesi su cellule di mammiferi o in un test di eluzione alcalina in vitro.

#### *Tossicità su Sviluppo e Riproduzione*

Studi di tossicologia riproduttiva in ratti maschi hanno dimostrato una riduzione del peso della prostata e delle vescicole seminali, secrezione ridotta dalle ghiandole genitali accessorie e una riduzione dell'indice di fertilità (causato dall'effetto farmacologico primario di finasteride). La rilevanza clinica di questi dati non è chiara. Come con altri inibitori della 5-alfa reduttasi, è stata osservata femminizzazione dei feti di ratti maschi con la somministrazione di finasteride nel periodo gestatorio.

Gli effetti intrauterini dell'esposizione alla finasteride durante lo sviluppo embrio-fetale sono stati valutati nella scimmia rhesus (periodo di gestazione 20°- 100° giorno), una specie animale più assimilabile all'uomo, rispetto al ratto e al coniglio, per quanto riguarda lo sviluppo intrauterino. Nella femmina gravida di scimmia la somministrazione endovenosa di finasteride a dosi elevate, quali 800 ng/die (almeno 60-120 volte i livelli più elevati di finasteride stimati a cui è esposta la donna in stato gravidico attraverso il liquido seminale di un uomo che ne assuma 5 mg/die), non ha prodotto anomalie del feto maschio. A conferma dell'attinenza del modello rhesus all'uomo in termini di sviluppo fetale, la somministrazione orale di dosi molto alte di finasteride (2 mg/kg/die; 20 volte la dose raccomandata nell'uomo di 5 mg/die e circa 1-2 milioni di volte i livelli più elevati di finasteride a cui, in base alla stima fatta, è esposto il seme di uomini che ne assumono 5 mg/die) in femmine gravide di scimmia ha determinato anomalie dei genitali esterni del feto maschio. Non sono state osservate altre anomalie nel feto maschio e, a qualsiasi dosaggio, nessuna anomalia correlata alla finasteride nel feto femmina.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: **Lattosio monoidrato**, cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, sodio amido glicolato, magnesio stearato, sodio laurilsolfato, ferro ossido giallo (E172).

Rivestimento: ipromellosa, idropropilcellulosa, titanio diossido, polietilenglicole, lacca blu indigotina (E132), talco.

### 6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono contenute in blister opaco di PVC/PE/PVDC e alluminio. Il blister è contenuto con il foglio illustrativo in astuccio di cartone litografato.

- 15 compresse rivestite con film da 5 mg.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GENETIC S.P.A.

Via Della Monica, 26

84083 - CASTEL SAN GIORGIO - SALERNO (SA)

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“5 mg compresse rivestite con film” - 15 compresse in blister

AIC n. 038443014

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

14/07/2009

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.....**