

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FINASTERIDE ALTER 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Finasteride 5 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

FINASTERIDE ALTER 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 alla 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.

FINASTERIDE ALTER può essere somministrazione da solo o con l'alfa bloccante doxazosina.

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 (clearance della creatinina fino a 9 ml/min) non sono necessari 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

Finasteride Alter non è indicato per l'uso in donne e bambini.

Finasteride Alter 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 paragrafi 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento e paragrafo 4.4 -Esposizione alla finasteride - rischio per il feto di sesso maschile).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze generali

Per evitare complicazioni ostruttive è importante che i pazienti con un considerevole residuo urinario e/o con un 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 ancora stato dimostrato alcun beneficio clinico in pazienti con cancro 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 prostatiche. In questi studi sulla IPB, finasteride 5 mg non è apparsa alterare il tasso di rilevamento di cancro della prostata, e l'incidenza totale del cancro della prostata non è stata significativamente differente nei pazienti con IPB trattati con finasteride 5 mg o con placebo.

Si raccomanda, prima di iniziare il trattamento con finasteride 5 mg 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. La determinazione dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) nel siero viene anche usata per il rilevamento di cancro della prostata. In genere un valore basale di PSA > 10 ng/ml (Hybritech) suggerisce una ulteriore valutazione e suggerisce di prendere in considerazione una biopsia; per i livelli di PSA compresi tra 4 e 10 ng/ml è consigliabile una ulteriore valutazione. Vi è una considerevole sovrapposizione nei livelli di PSA tra uomini con e senza cancro della prostata. Quindi, negli uomini affetti da IPB, valori di PSA entro il range normale di riferimento non escludono un cancro della prostata, indipendentemente dal trattamento con finasteride 5 mg. Un valore basale di PSA < 4 ng/ml non esclude un cancro della prostata.

Finasteride 5 mg determina una diminuzione della concentrazione sierica di PSA di circa il 50% nei pazienti con IPB anche in presenza di un cancro della prostata. Questa riduzione dei livelli sierici di PSA nei pazienti con IPB trattati con FINASTERIDE 5 mg 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 effettuata su più di 3.000 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 6 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 finasteride 5 mg .

La percentuale di PSA libero (rapporto fra PSA libero e PSA totale) non viene diminuita significativamente da finasteride 5 mg. Il rapporto fra PSA libero e PSA totale resta costante anche durante il trattamento con finasteride 5 mg. 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 tener conto che i livelli di PSA diminuiscono nei pazienti trattati con finasteride 5 mg. Nella maggior parte dei pazienti si osserva una rapida diminuzione dei livelli di PSA nel primo mese 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. Quindi, 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. Per l'interpretazione clinica, vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, Effetti su PSA e rilevamento di cancro della prostata.

Esposizione alla finasteride - Rischio per il feto di sesso maschile

Donne che sono o potenzialmente possono essere in gravidanza non debbono venire a contatto con compresse di FINASTERIDE ALTER sgretolate o spezzate, a causa del possibile assorbimento della finasteride e del conseguente rischio potenziale per il feto di sesso maschile (vedere paragrafo 4.6 – Fertilità, gravidanza e allattamento).

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 riferire prontamente ogni eventuale cambiamento a carico del tessuto mammario come tumefazioni, dolore, ginecomastia o secrezione dal capezzolo.

Popolazione pediatrica

FINASTERIDE ALTER non è indicato per uso pediatrico.

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

FINASTERIDE ALTER contiene lattosio monoidrato. Non devono assumere questo farmaco i pazienti con uno dei seguenti deficit genetici: intolleranza al galattosio, carenza totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

Insufficienza epatica

Non è stato studiato l'effetto della insufficienza epatica sulla farmacocinetica della finasteride.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono state identificate interazioni farmacologiche di importanza clinica. La finasteride è metabolizzata essenzialmente tramite il 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. Comunque, sulla base dei margini di sicurezza consolidati, è improbabile che un qualsiasi incremento dovuto all'uso concomitante di tali inibitori sia di rilevanza clinica.

Non sembra che FINASTERIDE ALTER interferisca in modo significativo con il sistema enzimatico metabolizzante farmaci legato al citocromo P450.

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), alfa-bloccanti, betabloccanti, calcio-antagonisti, nitrati usati in affezioni cardiache, diuretici, H₂-antagonisti, inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, chinoloni e benzodiazepine senza evidenziare interazioni indesiderate clinicamente significative.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

FINASTERIDE ALTER è controindicato nelle donne che sono o potenzialmente possono essere in gravidanza (vedere 4.3 Controindicazioni).

A causa della capacità degli inibitori della 5 α -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 FINASTERIDE ALTER 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). Le compresse di FINASTERIDE ALTER 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 5mg/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 FINASTERIDE ALTER non è indicato nelle donne.
Non è noto se la finasteride venga escreta nel latte materno.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più frequenti sono impotenza e diminuzione della libido. Queste reazioni avverse si verificano solitamente nella fase iniziale della terapia e si risolvono nel corso della terapia nella maggioranza dei pazienti.

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

La frequenza delle reazioni avverse è determinata come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

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

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza: reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non nota</i> : reazioni di ipersensibilità incluso gonfiore delle labbra e del volto
Disturbi psichiatrici	<i>Comuni</i> : riduzione della libido <i>Non nota</i> : depressione, riduzione della libido persistente dopo l'interruzione del trattamento, ansia
Disturbi cardiaci	<i>Non nota</i> : palpitazione
Patologie epatobiliari	<i>Non nota</i> : incremento degli enzimi epatici
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Non comune</i> : rash <i>Non nota</i> : prurito, orticaria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<p><i>Comune:</i> impotenza</p> <p><i>Non comune:</i> disturbi dell'eiaculazione, aumento di volume della mammella, tensione mammaria</p> <p><i>Non nota:</i> dolore testicolare, disfunzione erettile persistente dopo l'interruzione del trattamento, infertilità maschile e/o scarsa qualità del liquido seminale</p>
Esami diagnostici	<p><i>Comune:</i> diminuzione del volume dell'eiaculato</p>

Negli studi clinici e nell'uso post-marketing sono stati inoltre riportati i seguenti effetti indesiderati: tumore della mammella negli uomini (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Finasteride è ben tollerato. In studi clinici controllati della durata di 12 mesi su 543 pazienti trattati con finasteride a dosaggi di 5 mg/die, 7 pazienti hanno sospeso il trattamento a causa di effetti collaterali attribuibili al farmaco. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati sono stati quelli correlati alla funzione sessuale; dei sopra citati 7 pazienti, comunque, solo 1 ha sospeso la terapia con finasteride a causa di tali effetti.

In questi studi i seguenti effetti collaterali sono stati considerati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco e si sono verificati con una frequenza superiore all' 1 % e maggiore rispetto a quella osservata col placebo: impotenza (3,7% con finasteride, 1,1% con placebo), diminuzione della libido (3,3%, 1,6%), diminuzione del volume di eiaculazione (2,8%, 0,9%).

In pazienti trattati con 5 mg/die di finasteride per periodi di 24 mesi (circa 1100 pazienti), 36 mesi (circa 400) e 48 mesi (circa 50), il profilo degli eventi indesiderati è risultato simile a quello osservato negli studi a 12 mesi. Non c'è evidenza di un aumento di eventi indesiderati con l'aumento della durata del trattamento con finasteride. L'incidenza di nuovi eventi indesiderati a carico della sfera sessuale correlati al farmaco, diminuisce con la durata del trattamento e in oltre il 60% dei pazienti che riferiscono eventi indesiderati a carico della sfera sessuale, questi si risolvono senza la sospensione del trattamento.

Medical Therapy Of Prostatic Symptoms (MTOPS)

Lo studio MTOPS ha confrontato finasteride 5 mg/die (n=768), doxazosina 4 o 8 mg/die (n=756), associazione 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 tollerabilità della terapia di associazione è stato generalmente coerente con i profili dei componenti individuali della terapia di associazione. 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.

Altri dati a lungo termine

In uno studio clinico controllato con placebo durato 7 anni che ha arruolato 18.882 uomini sani 9.060 dei quali con dati agobiopici 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 rilevato all'agobiopsia vs 237 (5,1%) uomini nel gruppo placebo. Ulteriori analisi 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

In caso di misurazione dei livelli PSA si deve tenere presente che i livelli di PSA risultano diminuiti nel corso del trattamento con Finasteride Alter (vedere 4.4 Avvertenze Speciali e precauzioni d'impiego).

Per quanto riguarda i parametri standard di laboratorio, non sono state riscontrate altre differenze tra i pazienti trattati con placebo e quelli trattati con Finasteride Alter.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Pazienti hanno ricevuto dosi singole di FINASTERIDE ALTER sino a 400 mg e dosi multiple di FINASTERIDE ALTER fino a 80 mg/die per tre mesi senza effetti avversi.

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

5.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Categoria Farmacoterapeutica: farmaci usati testosterone-5-alfa reduttasi

Codice ATC: G04CB01

La finasteride è un composto 4-azasteroide sintetico e rappresenta il primo di una nuova classe di inibitori specifici della 5alfa-reduttasi, un enzima intracellulare che metabolizza il testosterone in un androgeno più potente, il diidrotestosterone (DHT). La finasteride non ha affinità con i recettori per gli androgeni.

La finasteride è descritta chimicamente: N-(1,1-dimetiletil)-3-osso-4-aza-5alfa-androst-1-ene-17beta carbossamide.

E' una sostanza cristallina di colore bianco, liberamente solubile nel cloroformio e negli alcoli inferiori, ma praticamente insolubile in acqua.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: farmaci usati testosterone-5-alfa reduttasi, codice ATC: G04CB01.

La finasteride è un composto 4-azasteroide sintetico e rappresenta il primo di una nuova classe di inibitori specifici della 5alfa-reduttasi, un enzima intracellulare che metabolizza il testosterone in un androgeno più potente, il diidrotestosterone (DHT). La finasteride non ha affinità con i recettori per gli androgeni.

La finasteride è descritta chimicamente: N-(1,1-dimetiletil)-3-osso-4-aza-5alfa-androst-1-ene-17beta carbossamide.

È una sostanza cristallina di colore bianco, liberamente solubile nel cloroformio e negli alcoli inferiori, ma praticamente insolubile in acqua.

Finasteride Alter è indicato per il trattamento ed il controllo della iperplasia prostatica benigna (IPB), anche delta ipertrofia prostatica.

L'iperplasia prostatica benigna è di frequente riscontro negli uomini con l'avanzare dell'età. Lo sviluppo della ghiandola prostatica e successivamente della IPB, dipende dalla conversione del testosterone in DHT all'interno della prostata. Come altri processi mediati dagli androgeni, l'IPB è un'alterazione a lenta evoluzione; per cui la regressione delle manifestazioni cliniche può richiedere diversi mesi di trattamento.

La finasteride è un inibitore competitivo della 5alfa-reduttasi umana, con la quale lentamente forma un complesso enzimatico stabile. Il turnover di questo complesso è estremamente lento ($t_{1/2}$ ~30 giorni). In vitro ed in vivo, la finasteride ha mostrato di essere un inibitore specifico della 5alfa-reduttasi e di non possedere nessuna affinità con i recettori per gli androgeni.

Una dose singola di 5 mg di finasteride ha provocato una rapida riduzione 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 12 mesi 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, l'antigene prostatico specifico (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 24 mesi 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%, rimanendo ancora entro valori fisiologici.

Quando Finasteride Alter 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 Alter 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 tre mesi, il volume prostatico è ritornato vicino ai valori basali dopo circa tre mesi dalla sospensione della terapia.

La finasteride non ha presentato alcun effetto, rispetto a placebo, sui livelli circolanti di cortisolo, estradiolo, prolattina, ormone tireotropo o tiroxina, né sull'assetto lipidico come ad esempio sul colesterolo totale, sulle lipoproteine a bassa densità, sulle lipoproteine ad alta densità e sui trigliceridi.

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 Alter per 12 settimane di volontari sani di sesso maschile per valutare i parametri del liquido seminale, non si sono rilevati effetti sul numero totale degli spermatozoi per eiaculato e sulla loro motilità o morfologia. È stata osservata una diminuzione mediana del volume dell'eiaculato di 0,5 ml, reversibile con sospensione del farmaco.

La finasteride ha mostrato di inibire il metabolismo degli steroidi C19 e C21 mostrando quindi di possedere un effetto inibitorio sia sulla attività epatica che periferica della 5alfa-reduttasi. Anche i metaboliti sierici del DHT, l'androstenediolo glucuronide e l'androsterone glucuronide, sono stati significativamente ridotti. Questo quadro metabolico è simile a quello osservato in soggetti con una deficienza genetica di 5alfa-reduttasi, i quali presentano livelli di DHT marcatamente ridotti e prostate piccole e che non sviluppano IPB. Questi soggetti presentano difetti urogenitali alla nascita ed anomalie biochimiche e non hanno altri disturbi clinicamente importanti derivanti dalla deficienza di 5alfa-reduttasi.

Pazienti con IPB sono stati trattati con Finasteride Alter 5 mg/die per 12 mesi negli studi Nordamericano ed Internazionale, multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo, e per 24 mesi nelle loro estensioni in aperto, per un totale di 36 mesi. Dei 543 pazienti originariamente randomizzati a ricevere Finasteride Alter 5 mg/die, 297 hanno completato i 36 mesi di trattamento e sono stati inclusi nell'analisi statistica. I principali parametri di efficacia considerati sono stati: la regressione dell'ingrossamento della ghiandola prostatica, il miglioramento della velocità massima del flusso urinario e il miglioramento di tutti i sintomi e di quelli ostruttivi sulla base della riduzione del punteggio sintomatologico.

I pazienti trattati con Finasteride Alter hanno precocemente presentato un miglioramento statisticamente significativo di tutti i tre parametri di efficacia, che è stato mantenuto per tutto il periodo di 36 mesi.

Entro la seconda settimana è stata osservata una riduzione del DHT sierico, che si è accompagnata ad una regressione dell'ingrossamento prostatico osservata alla prima valutazione a tre mesi. Tali riduzioni sono risultate statisticamente significative rispetto sia al basale che al placebo e sono state mantenute per i 36 mesi. Le riduzioni mediane del volume prostatico, valutate mediante ecografia transrettale, sono variate dal 19,1% a tre mesi, al 24,0% a dodici mesi, al 27,1% a 36 mesi.

Entro la seconda settimana gli aumenti della velocità massima di flusso urinario nei pazienti trattati con

Finasteride Alter, sono risultati statisticamente significativi rispetto al basale. Questi aumenti sono stati mantenuti per 36 mesi. L'aumento medio, rispetto al basale, della velocità massima del flusso urinario è variata da 0,8 cc/sec. al 3° mese, ad 1,6 cc/sec. al 12° mese, a 2,4 cc/sec al 36° mese. Rispetto al placebo, la significatività statistica è stata raggiunta al 4° mese e mantenuta sino al 12°.

Entro la seconda settimana il miglioramento dei punteggi totali dei sintomi nei pazienti trattati con Finasteride Alter ha raggiunto la significatività statistica rispetto al basale, che si è mantenuta nel corso degli studi di estensione.

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 cc/sec. Nei pazienti trattati con 5 mg di Finasteride Alter 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 risonanza magnetica, gli effetti della finasteride sul volume delle zone periferiche e periuretrali della prostata in 20 uomini affetti da IPB. I pazienti trattati con Finasteride Alter, 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 a 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 in questi pazienti.

Questi dati suggeriscono la possibilità che Finasteride Alter determini una regressione del processo patologico.

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%. In pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina: 9- 55 ml/min) il legame proteico non è risultato diverso.

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 Alter. La quantità di finasteride nel liquido seminale era meno di 1/50 della dose di finasteride (5 microgrammi) e non ha avuto effetti sui livelli di DHT circolanti nell'uomo adulto (vedere anche Dati preclinici di sicurezza - Tossicità su Sviluppo e Riproduzione).

Biotrasformazione/Eliminazione

Nell'uomo, dopo una dose orale di finasteride marcata con ^{14}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 nelle feci. Finasteride mostra una 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 l, rispettivamente.

La velocità di eliminazione della finasteride è di poco diminuita nell'anziano. Con l'avanzare dell'età l'emivita è prolungata da una 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}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.

5.2 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%. In pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina: 9- 55 ml/min) il legame proteico non è risultato diverso.

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 ALTER. La quantità di finasteride nel liquido seminale era meno di 1/50 della dose di finasteride (5 microgrammi) e non ha avuto effetti sui livelli di DHT circolanti nell'uomo adulto (vedere anche Dati preclinici sulla sicurezza - Tossicità su Sviluppo e Riproduzione).

Biotrasformazione/Eliminazione

Nell'uomo, dopo una dose orale di finasteride marcata con ¹⁴C, 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 nelle feci. Finasteride mostra una 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 l, rispettivamente.

La velocità di eliminazione della finasteride è di poco diminuita nell'anziano. Con l'avanzare dell'età l'emivita è prolungata da una 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 ¹⁴C 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 DL50 orale della finasteride in topi maschi e femmine è di circa 500 mg/kg. La DL50 orale della finasteride in ratti maschi e femmine è circa 400 e 1000 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 nè delle funzioni renale, gastrica e respiratoria nel cane nè del sistema cardiovascolare nel ratto. In uno studio della durata di 24 mesi non è stata osservata alcuna evidenza di un effetto cancerogeno in ratti ricevanti dosi di finasteride sino a 320 mg/kg/die (3200 volte la dose 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

Gli effetti intrauterini dell'esposizione alla finasteride durante lo sviluppo embrionico 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 esposto lo sperma), non ha prodotto anomalie nel 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 e circa 1-2 milioni di volte i livelli più elevati di finasteride a cui, in base alla stima fatta, è esposto il seme) 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

Eccipienti: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, carbosimetilamido sodico A, polisorbato 80, magnesio stearato, SeleCoat™ AQ-01440 blue ** (ipromellosa, glicerolo triacetato, titanio diossido, indigotina su alluminio idrato).

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non ci sono speciali precauzioni per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono contenute in blister opaco di PVC e alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratori Alter S.r.l. – Via Egadi, 7 – 20144 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

15 compresse rivestite con film 5 mg A.I.C. n: 038160014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17 luglio 2009/ 8 Aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco