

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Finasteride Zentiva 5 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 5 mg di finasteride.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 77,45 mg di lattosio monoidrato e 0,13 mg di sodio.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film gialle, rotonde, biconvesse con diametro di 7,1 mm.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna (IPB).

Per ridurre il rischio di ritenzione urinaria acuta e procedure chirurgiche correlate a IPB in pazienti con sintomi di IPB da moderati a gravi (vedere paragrafo 5.1).

Finasteride Zentiva deve essere usata in pazienti con ingrossamento della prostata (volume prostatico approssimativamente di 40 cm³ o più).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Monoterapia

Il dosaggio raccomandato di finasteride è di una compressa da 5 mg al giorno.

Terapia combinata con doxazosin

Il seguente dosaggio è raccomandato:

Finasteride Zentiva: 1 compressa rivestita con film (5 mg di finasteride) al giorno.

Doxazosin

Settimana 1: 1 mg di doxazosin al giorno

Settimana 2: 2 mg di doxazosin al giorno

Settimana 3: 4 mg o 8 mg di doxazosin al giorno

E' richiesta la titolazione della dose di almeno 4 mg di doxazosin al giorno per ridurre il rischio di una progressione clinicamente significativa di IPB (MTOPOS studio, vedere paragrafo 5.1).

Compromissione epatica

Ad oggi non sono disponibili dati sull'uso di finasteride in pazienti con compromissione della

funzionalità epatica.

Danno renale

Studi farmacocinetici hanno mostrato che non è richiesto un aggiustamento della dose quando la clearance della creatinina è sopra i 9 ml/min/1,73 m². Non sono disponibili informazioni sull'uso di finasteride in pazienti che richiedono dialisi.

Anziani

L'eliminazione della finasteride nei pazienti oltre i 70 anni di età è leggermente ridotta. Tuttavia non è richiesto un aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

Finasteride non è indicata per l'uso in bambini.

Non sono state stabilite l'efficacia e la sicurezza nei bambini.

La durata della terapia è stabilita dal medico.

Anche se il miglioramento può essere visto in breve tempo, può essere necessario un trattamento per almeno 6 mesi per determinare oggettivamente se è stata raggiunta una risposta soddisfacente al trattamento.

Modo di somministrazione

Finasteride Zentiva può essere presa a stomaco vuoto o pieno con una quantità sufficiente di liquido.

4.3 Controindicazioni

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

Finasteride Zentiva è controindicata nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza: uso in donne che sono o potrebbero essere potenzialmente in gravidanza (vedere paragrafo 4.6 Esposizione a finasteride – rischio per il feto di sesso maschile).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale:

Il trattamento con finasteride deve essere somministrato in accordo con un urologo.

Prima di iniziare il trattamento deve essere esclusa la presenza di ostruzione dovuta al modello di crescita trilobato della prostata.

Per evitare complicazioni di tipo ostruttivo è importante che i pazienti con elevato volume urinario residuo e/o una riduzione marcata del flusso urinario siano attentamente controllati. La possibilità di un intervento chirurgico deve essere una opzione.

Effetti sul PSA e rilevamento del cancro alla prostata

Non è stato ancora dimostrato alcun beneficio clinico in pazienti con cancro alla prostata trattati con finasteride 5 mg.

Pazienti con IPB e antigene sierico specifico della prostata (PSA) elevato sono stati monitorati durante studi clinici controllati con PSA seriale e biopsie della prostata. In questi studi sul IPB, finasteride 5 mg non è apparsa modificare il grado di cancro alla prostata e l'incidenza totale di cancro alla prostata non è stata significativamente differente nei pazienti trattati con finasteride 5 mg o placebo.

Prima di iniziare la terapia con finasteride 5 mg e in seguito periodicamente sono raccomandate esplorazioni rettali digitali così come altre valutazioni per il cancro della prostata.

Il PSA sierico è anche usato per il rilevamento del cancro alla prostata. In generale un valore basale di PSA > 10 ng/ml (hybritech) richiede una ulteriore valutazione e di prendere in considerazione una biopsia; per livelli di PSA compresi tra 4 e 10 ng/ml, è consigliabile un'ulteriore valutazione. Vi è una considerevole sovrapposizione nei livelli di PSA tra uomini con e senza cancro alla prostata. Quindi, negli uomini affetti da IPB, valori di PSA entro il range normale di riferimento non escludono un cancro alla prostata, indipendentemente dal trattamento con la finasteride 5 mg. Un livello basale di PSA < 4 ng/ml non esclude il cancro alla prostata.

Finasteride 5 mg causa una diminuzione delle concentrazioni seriche di PSA approssimativamente del 50% in pazienti con IPB, anche in presenza di cancro alla prostata. Questa diminuzione nei livelli serici di PSA in 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 alla prostata. Questa diminuzione, sebbene possa variare nei singoli pazienti, è applicabile all'intero range di valori di PSA. L'analisi dei dati di PSA effettuata su più di 3000 pazienti in uno studio di 4 anni, in doppio cieco, controllato con placebo, Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS), ha confermato che nei pazienti tipici trattati con finasteride 5 mg per 6 mesi o più, i valori di PSA devono essere raddoppiati se confrontati con il range normale in uomini non trattati. Questo aggiustamento mantiene la sensibilità e la specificità del dosaggio di PSA e mantiene la capacità di rilevare il cancro alla prostata.

Deve essere valutato attentamente qualsiasi incremento persistente dei livelli di PSA nei pazienti trattati con finasteride 5 mg, compresa la mancata compliance alla terapia con finasteride 5 mg.

La percentuale di PSA libero (rapporto tra PSA libero e totale) non viene ridotta significativamente dalla finasteride 5 mg e rimane costante anche sotto l'influenza della finasteride 5 mg. Quando la percentuale di PSA libero viene utilizzata come ausilio per rilevare il cancro della prostata, non è necessario alcun aggiustamento del suo valore.

Alterazioni dell'umore e depressione

Alterazioni dell'umore, inclusi umore depresso, depressione e, meno frequentemente, ideazione suicidaria sono stati riportati nei pazienti trattati con finasteride 5 mg. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di sintomi psichiatrici e, se questi si dovessero verificare, il paziente deve essere avvisato di richiedere il consiglio del medico.

Interazioni farmaco/test di laboratorio

Effetto sui livelli di PSA

La concentrazione serica di PSA è correlata con l'età del paziente e il volume prostatico, e il volume prostatico è correlato con l'età del paziente. Quando si valutano le analisi 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 di PSA devono essere raddoppiati se confrontati con il range normale degli uomini non trattati. Per l'interpretazione clinica vedere paragrafo 4.4 Effetti sul PSA e rilevamento del cancro alla prostata.

Cancro della mammella negli uomini

Negli studi clinici e nel periodo post-marketing è stato segnalato cancro della mammella negli uomini che assumevano 5 mg di finasteride.

I medici devono istruire i propri pazienti a riferire prontamente qualunque cambiamento nel loro tessuto della mammella, come noduli, dolore, ginecomastia o secrezione dal capezzolo.

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

Finasteride non è indicata per l'uso nei bambini.

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

Eccipiente

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi o malassorbimento glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.4 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

E' controindicato l'uso di finasteride in donne in gravidanza o che potrebbero potenzialmente essere in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Questo a causa della capacità degli inibitori della 5 α -reduttasi di tipo II di inibire la conversione del testosterone in diidrotestosterone, questi farmaci, inclusa la finasteride, possono causare anomalie agli organi genitali esterni dei feti maschi se somministrati a donne in gravidanza.

Esposizione a finasteride - rischio per il feto di sesso maschile

Le donne, soprattutto il personale medico che fornendo assistenza è a rischio di danni, non devono manipolare le compresse di finasteride spezzate o schiacciate quando sono, o potenzialmente possono essere, in gravidanza a causa della possibilità di assorbimento della finasteride e conseguente rischio potenziale per il feto di sesso maschile (vedere paragrafo 4.6).

Le compresse di finasteride sono rivestite al fine di prevenire il contatto con la sostanza attiva durante la normale manipolazione, a condizione che le compresse non siano spezzate o schiacciate.

Piccole quantità di finasteride sono state ritrovate nello sperma di soggetti che hanno ricevuto 5 mg/giorno di finasteride. Non è noto se il feto di sesso maschile può essere danneggiato qualora la madre sia esposta allo sperma di un paziente in trattamento con finasteride. Quando la partner sessuale del paziente è o può essere potenzialmente incinta, si raccomanda al paziente di minimizzare l'esposizione della sua partner allo sperma.

Allattamento

Finasteride non è indicata per l'uso nelle donne. Non è noto se la finasteride viene escreta nel latte materno.

Fertilità

In studi di tossicità riproduttiva su ratti maschi, vi era un indice di fertilità più basso.

L'importanza clinica di questa osservazione non è ancora chiara (vedere paragrafo 5.3). Sono stati riportati casi di infertilità negli uomini e/o con uno sperma di qualità scarsa. Normalizzazione di un miglioramento nella qualità dello sperma è stato riportato al momento dell'interruzione del trattamento con finasteride (vedere paragrafo 4.8).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

E' controindicato l'uso di finasteride in donne in gravidanza o che potrebbero potenzialmente essere in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Questo a causa della capacità degli inibitori della 5 α -reduttasi di tipo II di inibire la conversione del testosterone in diidrotestosterone, questi farmaci, inclusa la finasteride, possono causare anomalie agli organi genitali esterni dei feti maschi se somministrati a donne in gravidanza.

Esposizione a finasteride – rischio per il feto di sesso maschile

Le donne, soprattutto il personale medico che fornendo assistenza è a rischio di danni, non devono manipolare le compresse di finasteride spezzate o schiacciate quando sono, o potenzialmente possono essere, in gravidanza a causa della possibilità di assorbimento della finasteride e conseguente rischio potenziale per il feto di sesso maschile (vedere paragrafo 4.6 Gravidanza).

Le compresse di finasteride sono rivestite al fine di prevenire il contatto con la sostanza attiva durante la normale manipolazione, a condizione che le compresse non siano spezzate o schiacciate.

Piccole quantità di finasteride sono state ritrovate nello sperma di soggetti che hanno ricevuto 5 mg/giorno di finasteride. Non è noto se il feto di sesso maschile può essere danneggiato qualora la madre sia esposta allo sperma di un paziente in trattamento con finasteride. Quando la partner sessuale del paziente è o può essere potenzialmente incinta, si raccomanda al paziente di minimizzare l'esposizione della sua partner allo sperma.

Allattamento

Finasteride non è indicata per l'uso nelle donne. Non è noto se la finasteride viene escreta nel latte materno.

Fertilità

In studi di tossicità riproduttiva su ratti maschi, vi era un indice di fertilità più basso.

L'importanza clinica di questa osservazione non è ancora chiara (vedere paragrafo 5.3). Sono stati riportati casi di infertilità negli uomini e/o con uno sperma di qualità scarsa. Normalizzazione di un miglioramento nella qualità dello sperma è stato riportato al momento dell'interruzione del trattamento con finasteride (vedere paragrafo 4.8).

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

Non esistono dati che suggeriscano che la finasteride possa avere un'influenza sulla capacità di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più frequenti sono impotenza e riduzione della libido. Tali reazioni avverse compaiono nella fase iniziale della terapia e si risolvono continuando il trattamento nella maggior parte dei pazienti.

Le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e/o nell'uso post-marketing di finasteride 5 mg e/o finasteride a dosi più basse sono elencate nella tabella sottostante.

La frequenza delle reazioni avverse è determinata nel modo di seguito indicato:

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 raro ($> 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita 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 e Organi (MedDRA)	Frequenza	Effetti indesiderati
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	reazioni di ipersensibilità incluso edema delle labbra e del viso
Disturbi psichiatrici	Comune	diminuzione della libido
	Non nota	depressione, diminuzione della libido che permane anche dopo l'interruzione del trattamento, ansia.
Patologie cardiache	Non comune	palpitazioni
Patologie epatobiliari	Non nota	aumento degli enzimi epatici
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	eruzione cutanea
	Non nota	prurito, orticaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	impotenza
	Non comune	disturbi dell'eiaculazione, dolorabilità mammaria,

		ginecomastia, sono stati riportati anche casi isolati di secrezione al seno, e in associazione con ginecomastia, sviluppo di noduli al seno che sono stati rimossi chirurgicamente in pazienti.
	Non nota	dolore testicolare, disfunzione erettile, che permane anche dopo l'interruzione del trattamento; infertilità maschile e/o scarsa qualità del liquido seminale. Normalizzazione o miglioramento della qualità dello sperma sono stati riportati dopo l'interruzione del trattamento con finasteride.
Esami diagnostici	Comune	diminuzione del volume di eiaculato

In aggiunta le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante gli studi clinici e nell'uso post-marketing: cancro alla mammella maschile (vedere paragrafo 4.4).

Associazione della terapia con doxazosin

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati più frequentemente quando finasteride 5 mg è stata usata insieme a doxazosin, un alfa bloccante: astenia 16,8% (placebo 7,1%), ipotensione posturale 17,8% (placebo 8,0%), capogiri 23,2% (placebo 8,1%) e disturbi nell'eiaculazione 14,1% (placebo 2,3%).

Medical Therapy Of Prostatic Symptoms (MTOPS)

Lo studio MTOPS ha confrontato finasteride 5 mg/die (n=768), doxazosin 4 o 8 mg/die (n=756), la terapia di associazione di finasteride 5 mg/die e doxazosin 4 o 8 mg/die (n=786), e placebo (n=737). In questo studio, il profilo di sicurezza e tollerabilità della terapia di associazione sono stati generalmente coerenti con i profili dei componenti individuali. L'incidenza di disturbi dell'eiaculazione nei pazienti trattati con la terapia di

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 agobiopistici 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.

Risultati dei test di laboratorio

Quando vengono valutati i livelli di PSA determinati si deve considerare il fatto che i livelli di PSA sono diminuiti di circa il 50% nei pazienti trattati con finasteride (vedere paragrafo 4.4).

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

I pazienti hanno assunto dosi singole di finasteride fino a 400 mg e dosi ripetute fino a 80 mg al giorno senza riportare effetti nocivi. Non si consiglia alcun trattamento specifico per il sovradosaggio della finasteride.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nell'ipertrofia prostatica benigna, Inibitori del testosterone-5 α -riduttasi, medicinali per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna.
Codice ATC: G04CB01.

Iperplasia prostatica benigna (IPB) si verifica nella maggior parte degli uomini oltre i 50 anni di età e con una prevalenza che aumenta con l'avanzare dell'età. Studi epidemiologici suggeriscono che l'ingrossamento della prostata è associato ad un rischio di ritenzione urinaria tre volte più alto e di chirurgia urologica. Negli uomini con ingrossamento della

prostata, la probabilità di avere sintomi urologici da moderati a gravi o riduzione del flusso urinario è lo stesso tre volte più alto degli uomini con una prostata più piccola.

La normale crescita della prostata e il suo ingrossamento, così come lo sviluppo di IPB dipendono dal diidrotestosterone (DHT), un potente androgeno. Il testosterone che è secreto dai testicoli e dalle ghiandole surrenali è rapidamente metabolizzato a DHT dalla 5 α -reduttasi di tipo II principalmente nella prostata, fegato e pelle. In questi tessuti si lega al nucleo cellulare esercitando il suo effetto.

Finasteride, la sostanza attiva di finasteride 5 mg, è un inibitore competitivo della 5 α -reduttasi umana, con la quale lentamente forma un complesso enzimatico stabile. La degradazione di questo complesso è molto lenta ($t_{1/2}$ approssimativamente di 30 giorni). La finasteride ha mostrato in *vitro* e in *vivo* di essere un inibitore specifico della 5 α -reduttasi di tipo II senza affinità per i recettori degli androgeni. Una singola dose di 5 mg di finasteride porta ad un rapido declino nella concentrazione plasmatica di DHT, con un declino del picco dopo otto ore. Mentre i livelli nel plasma di finasteride sono fluttuanti, i livelli plasmatici di DHT rimangono costanti oltre le 24 ore. Questo dimostra che le concentrazioni plasmatiche di finasteride e DHT non sono direttamente correlate tra di loro.

In pazienti con IPB sono stati somministrati 5 mg finasteride al giorno per 4 anni. Questo ha determinato una riduzione delle concentrazioni circolanti di DHT di circa il 70%, associata ad una riduzione mediana del volume prostatico di circa il 20% (valore medio) che è stato misurato con ecografia transrettale. 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 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 stata somministrata per 7-10 giorni a pazienti in attesa di essere sottoposti a prostatectomia, la finasteride 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 a seguito della sospensione della terapia i valori del DHT sono ritornati ai livelli di pretrattamento in circa due settimane. In pazienti trattati per tre mesi, il volume prostatico, che si era ridotto di circa il 20%, è ritornato vicino ai valori basali dopo circa 3 mesi dalla sospensione della terapia.

In studi controllati verso placebo, finasteride non ha effetti sui livelli di idrocortisone, estradiolo, prolattina, ormone stimolante la tiroide (TSH) e tiroxina. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sul profilo dei lipidi nel sangue (come colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi) o sulla densità minerale delle ossa. In pazienti trattati per 12 mesi, l'ormone luteinizzante (LH) e follicolo stimolante (FSH) sono aumentati di circa il 15% e 9% rispettivamente. Questi valori sono rimasti entro l'intervallo fisiologico. I livelli di LH e FSH dopo stimolazione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) non sono cambiati; questo significa che il controllo ipofisario delle gonadi non è compromesso.

In seguito al trattamento con finasteride 5 mg 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. E' stata osservata una diminuzione mediana del volume dell'eiaculato di 0,6 ml, con una contemporanea riduzione del totale nemespermico 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 α -reduttasi Tipo II.

I metaboliti di DHT nel plasma, androstenediolo glucoronide e androsterone glucoronide, erano ridotti significativamente e nella stessa misura. Questa via metabolica sembra presente nelle persone con un deficit ereditario della 5 α -reduttasi di tipo II. Questi presentano livelli di DHT significativamente bassi e una prostata di piccole dimensioni. Loro non sviluppano IPB e presentano alla nascita alterazioni urogenitali e parametri biochimici anormali. Diversamente, il deficit della 5 α -reduttasi di tipo II non ha un significato clinico.

I risultati ottenuti dagli studi riportati sotto, che hanno mostrato un rischio ridotto di ritenzione urinaria acuta e la necessità di un intervento chirurgico, riduzione dei sintomi legati all'IPB, flusso urinario massimo aumentato e volume della prostata ridotto, suggeriscono che finasteride 5 mg arresta la progressione dell'IPB nell'uomo con un ingrossamento della prostata.

Test clinici iniziali con finasteride (5 mg/die) in pazienti con sintomi legati all'IPB e ingrossamento della prostata, identificata con un esame digitale rettale, sono stati eseguiti in studi di fase III, della durata di due anni, controllati verso placebo, randomizzati, in doppio cieco e nel loro proseguimento in 5 anni negli studi in aperto. I 5 anni di trattamento aggiuntivi sono stati completati da 234 dei 536 pazienti a cui era stato assegnato per randomizzazione il trattamento con finasteride (5 mg/die) negli studi in doppio cieco; per la valutazione sono stati considerati i dati di questi 234 pazienti. Gli endpoint dell'efficacia erano la valutazione dei sintomi, la velocità massima del flusso urinario e il volume della prostata.

Inoltre, finasteride 5 mg è stata testata in uno studio "Long Term Efficacy and Safety Study" (PLESS), uno studio multicentrico di 4 anni in doppio cieco randomizzato, controllato verso placebo. Questo studio ha valutato gli effetti della terapia con finasteride (5 mg/die) sui sintomi dell'IPB ed eventi urologici ad essa correlati (interventi chirurgici (ad esempio resezione transuretrale della prostata, TURP, o prosectomia) o ritenzione urinaria acuta che richiede cateterizzazione). Un totale di 3040 pazienti (età: 45-78 anni) con sintomi di IPB da moderati a gravi e ingrossamento della prostata identificato tramite esame rettale digitale erano assegnati a random al trattamento con finasteride (n=1524) o placebo (n=1516); 3016 erano valutabili. Un totale di 1883 pazienti hanno completato lo studio dei 4 anni (1000 nel gruppo della finasteride e 883 nel gruppo del placebo). Sono stati testati anche gli effetti sulla velocità massima del flusso urinario e il volume della prostata.

Effetto sulla ritenzione urinaria acuta e la necessità di interventi chirurgici

Nello studio PLESS di 4 anni, l'intervento chirurgico e la cateterizzazione data da ritenzione urinaria acuta era richiesta nel 13,2% dei pazienti trattati con placebo confrontati con il 6,6% dei pazienti trattati con finasteride 5 mg, ciò ha dimostrato che nei 4 anni la somministrazione di finasteride 5 mg ha ridotto il rischio di interventi chirurgici o ritenzione urinaria acuta del 51%. Con finasteride 5 mg, il rischio di intervento chirurgico si riduce del 55% (10,1% per il placebo vs il 4,6% per finasteride 5 mg) e il rischio di ritenzione urinaria acuta era ridotto del 57% (6,6% per il placebo vs 2,8% per finasteride 5 mg). Questa riduzione del rischio era evidente al follow-up iniziale e anche a 4 mesi ed era mantenuta per i quattro anni di studio (vedere figura 1 e 2). La tabella 1 fornisce un riassunto delle frequenze e della riduzione del rischio di eventi urologici durante lo studio.

Figura 1

Percentuale di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per IPB (TURP incluso)

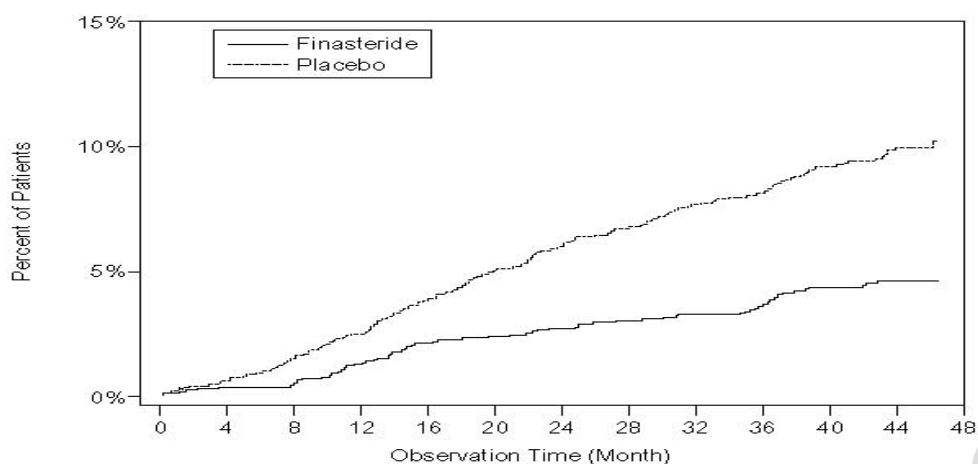


Figura 2
Percentuale di pazienti con ritenzione urinaria acuta (spontanea o indotta da altri fattori)

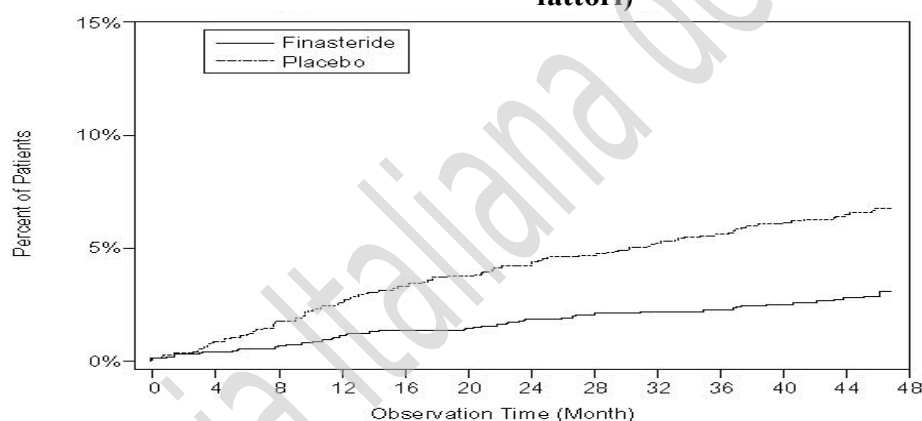


Tabella 1

Frequenze di eventi urologici e riduzione del rischio da finasteride 5 mg nel periodo di quattro anni

Eventi urologici	Percentuale di pazienti		Riduzione del rischio
	Placebo (n = 1503)	Finasteride 5 mg (n = 1513)	
	13,2%	6,6%	51%*

Intervento chirurgico o ritenzione urinaria acuta	10,1%	4,6%	55%*
Intervento chirurgico † TURP	8,3%	4,2%	49%*
Ritenzione urinaria acuta	6,6%	2,8%	57%*

† Chirurgia associate a IPB

*p< 0,001

Effetto sul punteggio dei sintomi

In due studi di fase III di un anno, una riduzione sul punteggio dei sintomi in media, dal basale, è stata trovata già entro due settimane. È stato trovato in questi studi, dopo sette e dieci mesi, un significativo miglioramento dei sintomi confrontati con i risultati del placebo. In alcuni casi, il miglioramento dei sintomi urologici si è verificato molto prima; tuttavia un trattamento per un periodo di 6 mesi era generalmente richiesto per determinare gli effetti benefici in termini di miglioramento dei sintomi. Il miglioramento dei sintomi da IPB era mantenuto durante il primo anno dello studio e durante l'estensione dello studio di 5 anni.

Nel quarto anno dello studio PLESS, al basale i pazienti accusavano di sintomi da moderati a gravi (in media circa 15 punti sulla scala da 0 a 34). In questi pazienti che avevano continuato la terapia per tutti i 4 anni dello studio, finasteride 5 mg ha migliorato i sintomi di 3,3 punti a confronto con 1,3 punti (p<0,001) per il placebo.

Un miglioramento nel punteggio sintomatologico nei pazienti trattati con finasteride 5 mg può essere visto entro il primo anno di trattamento e continua fino al quarto anno. In quei pazienti trattati con placebo, sebbene ci fosse un miglioramento dei sintomi in termini di punteggio della scala in alcuni pazienti, questo era seguito da un successivo deterioramento. Il miglioramento maggiore nel punteggio dei sintomi è stato riscontrato nei pazienti che al basale avevano dei sintomi da moderati a gravi.

Effetto sulla velocità massima del flusso urinario

In due studi di fase III, un aumento significativo della velocità massima del flusso urinario rispetto al basale è stato trovato entro le 2 settimane. Nel quarto e settimo mese di questi studi è stato osservato un aumento significativo della velocità massima del flusso urinario a confronto con il placebo. Questo effetto è stato mantenuto durante tutto il primo anno dello studio e durante l'estensione dello studio di cinque anni.

Nello studio PLESS di quattro anni, è stata trovata una chiara differenza tra i gruppi in trattamento dai 4 mesi in poi in favore di finasteride 5 mg in termini di velocità massima del flusso urinario. Questa differenza è stata mantenuta per l'intero studio. Al basale, la media della velocità massima di flusso urinario in entrambi i trattamenti era intorno a 11 ml/sec. In quei pazienti che hanno proseguito la terapia per l'intera durata dello studio e per quelli di cui erano disponibili i dati sul flusso urinario, la velocità massima del flusso urinario aumentava nella media di 1,9 ml/sec con finasteride 5 mg a confronto con 0,2 ml/sec per il placebo.

Effetto sul volume prostatico

In due studi di fase III della durata di 1 anno, la media del volume prostatico al basale era 40-50 cm³. In entrambi gli studi una significativa riduzione del volume prostatico – comparato sia con il basale che con il placebo – è stato trovato vicino a quello iniziale di follow-up dopo tre mesi. Questo effetto è stato mantenuto durante il primo anno di studio e durante l'estensione di cinque anni.

Nello studio PLESS di quattro anni il volume prostatico era controllato annualmente in un sottogruppo di pazienti (n=284) con risonanza magnetica. In quei pazienti in trattamento con finasteride 5 mg è stata vista una riduzione del volume della prostata – a confronto con il

basale e il placebo – per tutta la durata dello studio di quattro anni. Tra i pazienti di questo sottogruppo che avevano continuato la terapia durante tutta la durata dello studio, finasteride 5 mg aveva ridotto il volume del 17,9% (da 55,9 cm³ al basale a 45,8 cm³ dopo quattro anni), mentre il volume prostatico era aumentato nel gruppo placebo di 14,1% (da 51,3 cm³ a 58,5 cm³) (p<0,001).

Il volume prostatico come predittivo del successo terapeutico

Una meta-analisi di sette studi in doppio cieco, controllati con placebo della durata di un anno con disegni simili con un totale di 4.491 pazienti con sintomi dell'IPB hanno mostrato che nei pazienti trattati con finasteride 5 mg, il grado di miglioramento dei sintomi e l'aumento della velocità massima del flusso urinario era maggiore nei pazienti con prostata ingrossata (di circa 40 cm³).

Effetto sulla progressione clinica di IPB (associazione con doxazosin)

Lo studio Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) era uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, multicentrico della durata media di 5 anni con 3047 uomini con sintomi di IPB randomizzati a ricevere ciascuno finasteride 5 mg/day (n=768), doxazosin 4 mg o 8 mg/die (n=756), la combinazione di finasteride 5 mg/die più 4 o 8 mg di doxazosin al giorno (n=786) o placebo (n=737).

La dose di doxazosin era aumentata settimanalmente, iniziando da 1 mg, 2 mg, dopo 4 mg e fino a 8 mg. Solo i pazienti che erano tolleranti al dosaggio di doxazosin di 4 o 8 mg sono rimasti nello studio.

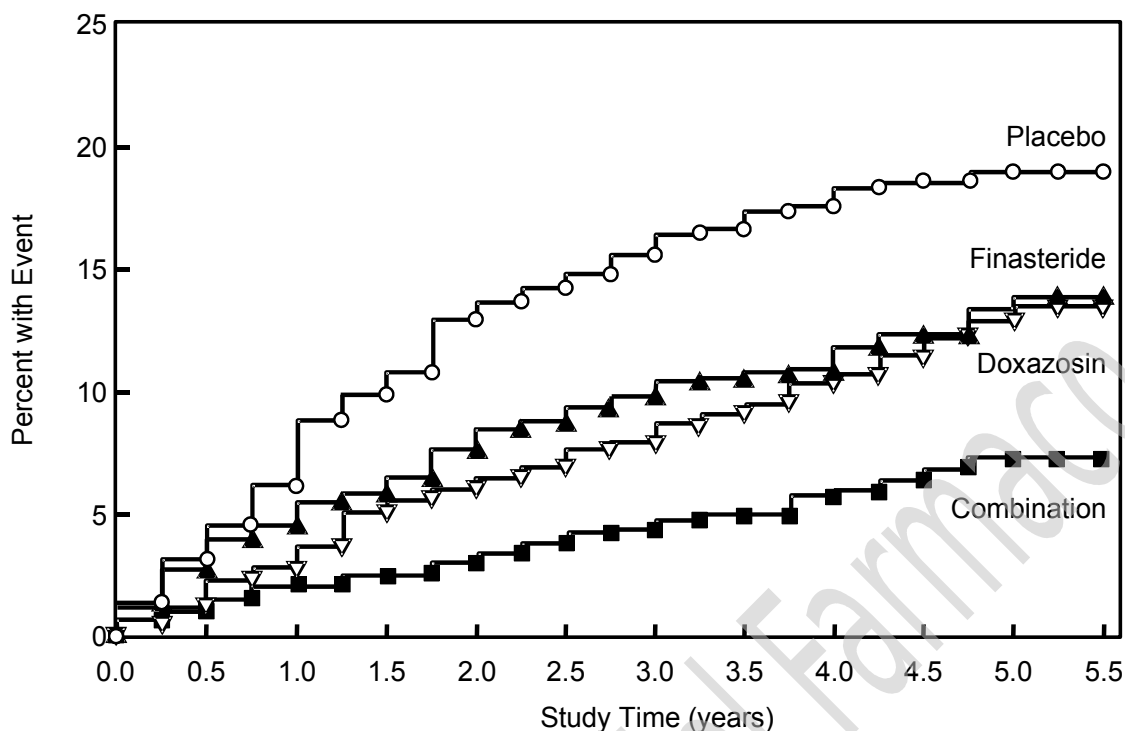
L'endpoint primario era il tempo dalla randomizzazione alla progressione clinica di IPB, definita come la prima comparsa di uno dei seguenti cinque eventi: aumento del punteggio sintomatologico rispetto al basale di ≥ 4 punti, ritenzione urinaria acuta, insufficienza renale correlata a IPB (innalzamento della creatinina), infezioni del tratto urinario ricorrenti o urosepsi, o incontinenza.

Confrontati con il placebo, il trattamento con finasteride, doxazosin o la terapia combinata ha ridotto significativamente il rischio di una progressione clinica dell'IPB. La terapia combinata ha ridotto il rischio di una progressione clinica di IPB in misura significativamente maggiore rispetto alle terapie di finasteride e doxazosin da sole.

Non vi è una differenza significativa tra queste ultime (vedere figura 3).

Figura 3

Incidenza cumulativa della progressione clinica di IPB tra i gruppi trattati



Altri studi clinici

In uno studio clinico controllato con placebo durato 7 anni che ha arruolato 18.882 uomini sani (≥ 55 anni), con reperto digito-rettale normale e $PSA \leq 3,0$ ng/ml, 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 finasteride 5 mg, 280 (6,4%) uomini avevano un carcinoma della prostata con punteggio di Gleason di 7-10 ritrovati 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 (detection bias) 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.

Questa informazione può essere significativa per gli uomini che sono attualmente in terapia con finasteride 5 mg per IPB.

Finasteride 5 mg non è indicata per ridurre il rischio di sviluppo del cancro alla prostata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale di finasteride ^{14}C nell'uomo, la dose somministrata era escreta in forma di metaboliti nelle urine per il 39% e nelle feci per il 57%. Praticamente la finasteride è presente nelle urine in forma modificata. In questo studio sono stati identificati due metaboliti che possiedono solo una frazione che ha attività inibitoria sulla 5α -reduttasi.

I livelli di picco plasmatico vengono raggiunti approssimativamente dopo due ore dall'ingestione. La durata dell'assorbimento è di 6-8 ore. L'emivita media di eliminazione è approssimativamente di 6 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è intorno al 93%. La clearance plasmatica è di circa 165 ml/min e il volume di distribuzione apparente è di 76 litri. Uno studio a dosi ripetute ha mostrato un accumulo lento di piccole quantità di finasteride; il livello allo steady state è costantemente a 8-10 ng/ml con una somministrazione giornaliera di

5 mg.

L'eliminazione della finasteride è leggermente ridotta nei pazienti anziani. L'emivita di eliminazione è prolungata con l'aumento dell'età da circa 6 ore negli uomini di 18-60 anni a circa 8 ore negli uomini oltre i 70 anni. Poiché questo non ha rilevanza clinica, non è richiesta una riduzione della dose. In pazienti con insufficienza renale cronica (clearance della creatinina da 9 a 55 ml/min/1,73 m²) la cinetica dopo una singola dose di finasteride ¹⁴C non era differente a quella dei soggetti test, né vi era alcuna differenza nel legame con le proteine plasmatiche. In questi casi, alcuni dei metaboliti che erano altrimenti escreti per via renale erano presenti nelle feci. L'aumento dell'escrezione nelle feci risulta compensare la riduzione dell'escrezione dei metaboliti per via renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza renale non dializzati. Non sono disponibili informazioni per i pazienti che richiedono dialisi.

Finasteride è stata ritrovata nel liquido cerebrospinale (CSF) di pazienti dopo trattamento di 7-10 giorni; tuttavia non sembra essere la sede di accumulo preferenziale il liquido cerebrovascolare. Finasteride è stata ritrovata anche nel liquido seminale di uomini che hanno ricevuto una dose di 5 mg/die.

La quantità corrispondeva a non più di 1/50 e 1/100 della dose minima (5 µg) richiesta per abbassare il livello di DHT circolante nell'uomo.

Sulla base della dose di riferimento endovenosa, la biodisponibilità è approssimativamente dell'80% e non è influenzata negativamente dall'assunzione di cibo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano particolari pericoli per l'uomo sulla base di studi convenzionali sulla tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Negli studi sulla tossicità riproduttiva su ratti maschi, vi è stata una riduzione del peso della prostata e della vescicola seminale, riduzione della secrezione delle ghiandole genitali accessorie e basso indice di fertilità (a causa dell'azione farmacologica principale della finasteride). La rilevanza clinica di queste osservazioni è ancora non chiara.

Come con altri inibitori della 5 α-alfa-riduttasi, è stata osservata femminilizzazione dei feti di ratti maschi dopo somministrazione di finasteride durante il periodo di gestazione. La somministrazione endovenosa di finasteride a scimmie Rhesus in gravidanza a dosaggi fino a 800 ng/die nel corso dell'intero periodo di sviluppo embrionale e fetale non ha dato luogo ad anomalie nei feti maschi. Tale dosaggio è circa 60 - 120 volte più alto della quantità stimata essere presente nello sperma di un uomo che assume 5 mg di finasteride, e alla quale una donna potrebbe essere esposta attraverso lo sperma. L'importanza del modello delle scimmie Rhesus per lo sviluppo del feto umano, è stato confermato dal fatto che 2 mg/kg/die di finasteride orale nelle scimmie in gestazione conduce ad anomalie nei feti maschi [l'esposizione sistemica (AUC) delle scimmie era piuttosto alta (3x) rispetto a quella di uomini che hanno assunto 5 mg di finasteride, o 1 - 2 milioni di volte superiore all'ammontare stimato della quantità di finasteride presente nello sperma]. Non sono state osservate altre anomalie nei feti maschi né anomalie correlate alla finasteride nei feti femmine a tutti i dosaggi somministrati.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Povidone 30
Sodio amido glicolato (tipo A)
Docusato sodico
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa 2910/5
Macrogol 6000
Talco
Titanio diossido (E171)
Simeticone emulsione SE 4
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC / PVDC/Al trasparente in astucci di cartone.
Confezioni: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 49, 50, 98, 100 e 300 (10x30) compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.
Viale L. Bodio, 37/B
20158 Milano

8 NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

7 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 037722016
14 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 037722028
28 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 037722030
30 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 037722042
49 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 037722055

50 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 037722067
98 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 037722079
100 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 037722081
300 (10x30) compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 037722093
15 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 037722244
10 compresse in blister PVC/PVDC/Al	AIC n. 037722269

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

Data di prima autorizzazione: 14/09/2007

Data dell'ultimo Rinnovo: 20/10/2017

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco