

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Finasterid Orion 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg finasteridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka yhdellä puolella merkintä "F" ja "5". Tabletin halkaisija 7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Finasterid Orion on tarkoitettu hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun (BPH) hoitoon ja kontrolloimiseen:

- aiheuttamalla suurentuneen eturauhasen pienenemistä, edistämällä virtsan kulkua ja helpottamalla BPH:n aiheuttamia oireita
- vähentämällä akuutin virtsaummen ilmenemistä ja tarvetta kirurgiseen hoitoon, kuten eturauhasen transuretraaliseen resektioon (TURP) tai eturauhasen poistoon.

Finasterid Orion 5 mg:n tabletteja tulee käyttää potilaille, joilla on suurentunut eturauhanen (eturauhasen tilavuus yli 40 ml).

4.2 Annostus ja antotapa

Vain suun kautta.

Suosittelun annostus on yksi 5 mg:n tabletti vuorokaudessa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Tabletit tulee niellä kokonaisina eikä niitä saa puolittaa tai murskata (ks. kohta 6.6). Vaikka oireiden lievenemistä voidaan havaita lyhyen ajan sisällä, vähintään 6 kuukauden hoitojakso voi olla tarpeen, jotta voidaan objektiivisesti määrittää, onko hoidosta saatu vaste tyydyttävä.

Annostus maksan vajaatoiminnassa

Tietoja annostelusta maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Annostusta ei tarvitse muuttaa eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (aina kreatiniinin puhdistumasta 9 ml/min alkaen) sairastaville potilaille, sillä farmakokineettisissä tutkimuksissa munuaisten vajaatoiminnan ei todettu vaikuttavan finasteridin eliminaatioon. Finasteridiä ei ole tutkittu hemodialysipotilailla.

Annostus ikääntyneille

Annostusta ei tarvitse muuttaa, vaikka farmakokineettisten tutkimusten mukaan finasteridin eliminaatio on jonkin verran hidastunut yli 70-vuotiailla potilailla.

4.3 Vasta-aiheet

Finasteridia ei tule antaa naisille eikä lapsille.

Finasterid Orion on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys finasteridille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- naiset, jotka ovat raskaana tai jotka voivat tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 6.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä:

- Potilaita, joilla on suuri jäännösvirtsamäärä ja/tai huomattavasti heikentynyt virtsan virtaama, on seurattava huolellisesti obstruktiivisen uropatian varalta. Leikkausvaihtoehto tulee ottaa huomioon.
- Urologin konsultaatiota tulee harkita hoidettaessa potilaita finasteridillä.
- Ennen finasteridihoidon aloittamista tulee sulkea pois eturauhasen trilobulaarisesta kasvusta, johtuvan ahtauman mahdollisuus.
- Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kokemusta. Koska finasteridi metaboloituu maksassa (ks. kohta 4.2), varovaisuutta suositellaan hoidettaessa potilaita, joilla on heikentynyt maksan toiminta. Näillä potilailla finasteridin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua.

Vaikutukset prostataspesifiseen antigeeniin (PSA) ja eturauhassyövän toteamiseen

Finasteridista ei ole toistaiseksi osoitettu olevan kliinistä hyötyä eturauhassyövän hoidossa annoksella 5 mg. Hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua sairastavia potilaita, joilla on kohonnut seerumin prostataspesifinen antigeeni (PSA), monitoroitiin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ottamalla useita PSA-arvoja sekä koepaloja eturauhasesta. Näissä tutkimuksissa 5 mg:n finasteridiannoksen ei havaittu muuttavan eturauhassyöpähavaintojen määrää eikä kokonaisilmaantuvuus eronnut merkittävästi 5 mg finasteridia ja lumelääkettä saaneilla potilailla.

Ennen Finasterid Orion -hoidon aloittamista annoksella 5 mg ja määräajoin sen aikana on suositeltavaa suorittaa potilaille rektaalinen palpaatio sekä muut eturauhassyöpätutkimukset. Seerumin PSA-arvoa käytetään myös eturauhassyövän havaitsemiseen. Yleensä PSA:n ollessa > 10 ng/ml jatkotutkimukset ovat aiheellisia ja on syytä harkita koepalan ottamista. PSA:n ollessa 4 ja 10 ng/ml välillä, jatkotutkimuksia suositellaan. PSA-arvot voivat usein olla samoja miehillä, joilla on eturauhassyöpä, ja miehillä, joilla ei ole eturauhassyöpää. Tämän vuoksi hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua sairastavilla miehillä viitearvoalueella oleva seerumin PSA-arvo ei poissulje eturauhassyövän mahdollisuutta riippumatta siitä, saavatko he finasteridihoitoa. PSA-arvo < 4 ng/ml ennen hoidon aloitusta ei sulje pois eturauhassyöpää.

Finasteridiannos 5 mg laskee seerumin PSA-pitoisuutta noin 50 % hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua sairastavilla potilailla sekä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla. Seerumin PSA-pitoisuuden laskeminen finasteridihoitoa saavilla potilailla, joilla on hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu, tulee ottaa huomioon arvioitaessa PSA-arvoja. PSA-pitoisuuden laskeminen ei sulje pois samanaikaista eturauhassyövän mahdollisuutta. PSA-pitoisuuden laskeminen on ennustettavissa koko PSA:n pitoisuusalueella, vaikka laskeminen voi vaihdella potilaiden välillä. Yli 3 000 potilaalla tehdyn 4 vuotta kestäneen lumelääkkeellä kontrolloidun kaksoissokkokeen, jolla selvitettiin finasteridin pitkäaikaistehoa ja turvallisuutta, tulokset osoittivat, että vähintään kuuden kuukauden finasteridihoidon jälkeen PSA-arvo on yleensä kerrottava kahdella, jotta se olisi vertailukelpoinen hoitamattomien miesten PSA:n normaaliarvojen kanssa. Tämä korjaus ei vaikuta PSA-määrityksen herkkyyteen eikä spesifisyyteen, ja sitä voidaan käyttää eturauhassyövän toteamiseen.

Jos potilaan PSA-arvo on pitkään koholla 5 mg:n finasteridihoidosta huolimatta, syy tähän tulee huolellisesti selvittää. Tällöin tulee ottaa huomioon mahdollisesti huono hoitomyöntyvyys 5 mg:n annokselle. Finasteridi ei merkittävästi vähennä vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta (vapaan ja kokonais-PSA:n suhde), silloin kun annos on 5 mg. Myös 5 mg:n finasteridihoidon aikana vapaan PSA:n suhde kokonais-PSA:han pysyy muuttumattomana. Kun vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta käytetään eturauhassyövän toteamiseen, arvoa ei tarvitse korjata.

Lääkevalmisteen ja laboratoriokokeiden yhteisvaikutukset:

Vaikutukset PSA-arvoihin

Seerumin PSA-arvo korreloi potilaan iän ja eturauhasen tilavuuden kanssa. Eturauhasen tilavuus korreloi potilaan iän kanssa. PSA-arvoja arvioitaessa tulee kiinnittää huomiota siihen, että PSA-taso laskee 5 mg:n finasteridihoidon myötä. Useimmilla potilailla nopea PSA:n lasku nähdään ensimmäisten kuukausien sisällä hoidon aloittamisesta ja tänä aikana PSA-arvot saavuttavat uuden perustason. Hoidon jälkeen perustaso on suunnilleen puolet siitä arvosta, joka potilaalla oli ennen hoitoa. Siksi on tavallista, että yli kuuden kuukauden ajan 5 mg finasteridia saaneilla potilailla PSA-arvot tulee kertoa kahdella, jotta arvoja voitaisiin vertailla hoitoa saamattomien miesten normaalitasoihin. Katso kliininen tulkinta kohdasta 4.4 ”Vaikutukset prostataspesifiseen antigeeniin (PSA) ja eturauhassyövän toteamiseen”.

Miesten rintasyöpä

Rintasyöpää on havaittu kliinisten tutkimusten aikana sekä markkinoille tuonnin jälkeen miehillä, jotka ovat käyttäneet 5 mg vahvuista finasteridia. Lääkäriin tulee kehottaa potilaitaan ilmoittamaan pikaisesti muutoksista rintakudoksessa kuten kyhmyistä, kivusta, rintojen kasvusta tai nesteiden erittymisestä nännistä.

Pediatriset potilaat

Finasteridia ei tule käyttää lapsille. Turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole osoitettu.

Raskaus

Naiset, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi, eivät saa käsitellä rikkinaisiä tai murskattuja finasteriditabletteja, koska finasteridi voi imeytyä ja aiheuttaa riskin poikasikiölle. Finasteriditableteissa on kalvopäällyste, joka estää kontaktin vaikuttavaan aineeseen, mikäli tabletteja ei ole rikottu eikä murskattu (ks. kohdat 4.6 ja 6.6).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta finasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Mielialan muutokset ja masennus

Mielialan muutoksia, mukaan lukien masentunutta mielialaa, masennusta ja harvemmissä tapauksissa itsemurha-ajatuksia on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet finasteridi 5 mg -hoitoa. Potilaita on tarkkailtava psyykkisten oireiden varalta, ja jos näitä esiintyy, potilasta neuvotaan hakeutumaan lääkäriin ohjeiden saamiseksi.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mitään kliinisesti merkittäviä lääkeaineinteraktioita ei ole havaittu. Finasteridi metaboloituu pääasiallisesti sytokromi P450 3A4 -järjestelmän kautta, mutta ei vaikuta siihen merkittävästi. Vaikka riski siihen on pieni, että finasteridi vaikuttaisi muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan, on todennäköistä, että sytokromi P450 3A4 -inhibiittorit ja -induktorit vaikuttavat plasman

finasteridipitoisuuteen. Tämänhetkisten turvallisuusmarginaalien perusteella samanaikaisella inhibiittorien käytöllä ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä. Seuraavia lääkkeitä on tutkittu ihmisellä: propranololi, digoksiini, glibenklamidi, varfariini, teofylliini ja fenatsoni. Merkittäviä kliinisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.

Muu samanaikainen hoito:

Vaikka erityisiä interaktiotutkimuksia ei ole tehty, kliinisissä tutkimuksissa finasteridia on käytetty samanaikaisesti ACE-estäjien, alfasalpaajien, beetasalpaajien, kalsiuminestäjien, sydän-nitraattien, diureettien, H₂-reseptorin salpaajien, HMG-CoA-reduktaasin estäjien, tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet), mukaan lukien aspiriini ja parasetamoli, kinolonien ja bentsodiatsepiinien kanssa. Kliinisesti merkitseviä haitallisia interaktioita ei ole havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Finasteridia ei ole tarkoitettu naisille.

Raskaus

Finasteridi on vasta-aiheinen raskaana olevilla naisilla sekä naisilla, jotka voivat potentiaalisesti olla raskaana (ks. kohta 4.3).

Koska tyypin II 5-alfa-reduktaasin estäjät, kuten finasteridi, estävät testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi, raskaana olevalle naiselle annettuna finasteridi saattaa aiheuttaa poikasikiön ulkoisten sukuelinten kehityshäiriöitä (ks. kohta 5.3).

Altistuminen finasteridille – poikasikiöön kohdistuva vaara

Finasteridia annoksina 5 mg/vrk saaneiden henkilöiden siemennesteessä on havaittu pieniä määriä finasteridia. Toistaiseksi ei tiedetä, aiheutuuko miespuoliselle sikiölle haittavaikutuksia, jos odottava äiti altistuu finasteridihoitoa saavan potilaan siemennesteelle. Kun finasteridihoitoa saavan potilaan kumppani on tai hänen epäillään olevan raskaana, suositellaan potilasta rajoittamaan kumppaninsa altistus siemennesteelle mahdollisimman vähäiseksi.

Naiset, jotka ovat raskaana tai jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa käsitellä murskattuja tai rikottuja Finasterid Orion -tabletteja, koska on mahdollista, että finasteridi imeytyy ja siitä voi aiheutua vaaraa poikasikiölle (ks. kohta 6.6).

Finasterid Orion -tableteissa on kalvopäällyste, joka estää kosketuksen vaikuttavan aineen kanssa edellyttäen, että tabletteja ei ole rikottu eikä murskattu.

Imetys

Finasterid Orion 5 mg -tabletteja ei ole tarkoitettu naisille. Ei tiedetä, erittykö finasteridi rintamaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Finasteridin ei tiedetä vaikuttavan ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat impotenssi ja vähentynyt libido. Nämä vaikutukset ilmenevät yleensä hoidon alussa ja menevät ohi suurimmalla osalla potilaista hoidon jatkuessa.

Kliinisten tutkimusten aikana ja/tai markkinoille tuonnin jälkeen raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet finasteridiannoksella 5 mg ja/tai tätä pienemmillä finasteridiannoksilla on listattu alla olevaan taulukkoon.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Markkinoille tuonnin jälkeisten haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei saada tarkasti selville, sillä ne on kirjattu haittavaikutusraporttien pohjalta.

	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysoireet, angioedeema (mukaan lukien huulien, kielen, nielun tai kasvojen turpoaminen)
Psyykkiset häiriöt	Libidon heikkeneminen			Masennus; libidon aleneminen, joka jatkuu hoidon keskeyttämisen jälkeen, ahdistuneisuus
Hermosto	Uneliaisuus			
Sydän				Sydämentykytys
Maksa ja sappi				Kohonneet maksan entsyymiarvot
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihottuma		Kutina, nokkosihottuma
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi	Ejakulaatiohäiriöt, rintojen arkuus, rintojen suureneminen	Rintojen erityis, kyhmyt rinnoissa	Kiveskipu; erektiohäiriöt, jotka jatkuvat hoidon keskeyttämisen jälkeen; miesten hedelmättömyys ja/tai siemennesteen huono laatu
Tutkimukset	Pienentynyt kertasiemennesteen määrä			

Myös seuraavasta haittavaikutuksesta on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tuonnin jälkeen: miesten rintasyöpä (katso kohta 4.4).

Eturauhasoireiden lääkehoito (MTOPS)

MTOPS tutkimus vertaili finasteridia 5 mg/vrk ($n = 768$), doksatsosiinia 4 tai 8 mg/vrk ($n = 756$), finasteridin 5 mg/vrk ja doksatsosiinin 4 tai 8 mg/vrk yhdistelmähoitoa ($n = 786$) ja lumelääkettä ($n = 737$). Tässä tutkimuksessa yhdistelmähoidon turvallisuus- ja siedettävyysoireprofiili oli enimmäkseen yhdenmukainen yksittäishoitojen kanssa. Ejakulaatiohäiriöiden ilmaantuvuus potilailla, jotka saivat yhdistelmähoitoa, oli verrannollinen näiden kahden monoterapian haittavaikutusten ilmaantuvuuden summan kanssa.

Muut tiedot pitkäaikaistutkimuksista

Seitsemän vuotta kestäneessä lumelääkkeellä kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 18 882 tervettä miestä, ja joista 9 060:sta oli saatavilla eturauhasen neulabiopsian tulokset, eturauhassyöpä havaittiin 803:lla (18,4 %) 5 mg finasteridia saaneista miehistä ja 1 147:lla (24,4 %) lumelääkettä saaneista miehistä. Finasteridia 5 mg saaneiden ryhmässä 280:lla (6,4 %) ja lumelääkeryhmässä 237:lla (5,1 %) löytyi neulabiopsiassa Gleasonin luokan 7–10 eturauhassyöpä. Lisäanalysoinnin

perusteella näyttäisi siltä, että korkean luokan eturauhassyövän esiintyvyyden lisääntyminen 5 mg finasteridia saaneiden ryhmässä saattaisi selittyä harhalla, joka johtuu 5 mg:n finasteridiannoksen vaikutuksesta eturauhasen tilavuuteen. Kaikista tässä tutkimuksessa diagnosoiduista eturauhassyövästä noin 98 % luokiteltiin kapselin sisäiseksi (kliininen luokka T1 tai T2). Gleason-luokkaan 7–10 liittyvän tutkimustuloksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Löydökset laboratoriotutkimuksista

Seerumin PSA-määrityksiä arvioitaessa tulee kiinnittää huomiota siihen, että PSA-tasot laskevat finasteridia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Potilaat ovat saaneet finasteridia ilman haittavaikutuksia jopa 400 mg:n kerta-annoksia ja jopa 80 mg/vrk toistuvina annoksina kolmen kuukauden ajan. Finasterid Orionin yliannostustapauksiin ei ole olemassa mitään erityistä hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Testosteroni-5-alfa-reduktaasin estäjät, ATC-koodi: G04CB01

Finasteridi on synteettinen 4-atsasteroidi. Se on spesifinen kompetitiivinen solunsisäisen tyypin-II 5-alfa-reduktaasientsyymiin estäjä. Entsyymi muuttaa testosteronin tehokkaammaksi androgeeniksi, dihydrotestosteroniksi (DHT). Eturauhanen ja siten myös eturauhaskudoksen liikakasvun normaali toiminta ja kasvu ovat riippuvaisia testosteronin muuttumisesta DHT:ksi. Finasteridilla ei ole affiniteettia androgeenireseptoreihin.

Kliinisissä tutkimuksissa seerumin DHT-pitoisuus on pienentynyt nopeasti 70 %, mikä johtaa eturauhasen koon pienenemiseen. Kolmen kuukauden kuluttua rauhasen koko pienenee noin 20 % ja kutistuminen jatkuu, jolloin kolmen vuoden kuluttua päästään noin 27 % kutistumiseen. Merkittävää pienenemistä tapahtuu virtsaputkea välittömästi ympäröivällä periuretraalisella alueella. Urodynaamisissa mittauksissa on myös osoitettu merkittävää virtsarakon seinämälihasten paineen vähenemistä, kun virtauseste on vähentynyt.

Oireissa ja virtsan maksimivirtaamassa on saavutettu muutamassa viikossa merkittäviä parannuksia lähtötilanteeseen verrattuna. Eroja lumelääkkeeseen verrattuna on dokumentoitu neljän ja seitsemän kuukauden kuluttua.

Kaikki tehoa kuvaavat tunnusluvut ovat säilyneet kolmen vuoden seurantajakson aikana.

Neljä vuotta kestävä finasteridihoidon vaikutukset akuuttiin virtsaretentioon, leikkaustarpeeseen, oireiden määrään ja eturauhasen kokoon:

Kliinisissä tutkimuksissa finasteridi vähensi akuutin virtsaretention ilmaantumista seitsemästä prosentista kolmeen prosenttiin neljän vuoden aikana ja leikkaushoidon tarvetta (TURP tai eturauhasen poisto) kymmenestä prosentista viiteen prosenttiin potilailla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvuun liittyviä oireita, rektaalitunnustelun perusteella suurentunut eturauhanen ja vähäinen jäännösvirtsan määrä. Pysyvä eturauhasen koon pieneneminen 20 %:lla ja pysyvä virtsanvirtaaman paraneminen liittyivät kahden pisteen parannukseen QUASJI-AUA-oireasteikolla (vaihteluväli 0–34).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Finasteridin hyötyosuudeksi on raportoitu vaihtelevasti 63–80 %. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua lääkkeenotosta. Ruokailu voi viivästyttää suun kautta otetun finasteridin imeytymistä, mutta sillä ei ole vaikutusta hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Finasteridi sitoutuu 90-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Finasteridin on todettu läpäisevän veri-aivoesteen. Pieniä finasteridimääriä on havaittu hoitoa saaneiden potilaiden siemennesteessä. Kahdessa tutkimuksessa terveille koehenkilöille (n = 69) annettiin finasteridia 5 mg/vrk 6–24 viikon ajan. Siemennesteen finasteridipitoisuudet vaihtelivat havaintorajan alle jäävistä pitoisuuksista (< 0,1 ng/ml) 10,54 ng/ml pitoisuuksiin. Aiemmassa tutkimuksessa, jossa käytettiin vähemmän herkkää analyysiä, 16 henkilön siemennesteen finasteridipitoisuudet vaihtelivat alle havaintorajan jäävistä pitoisuuksista (< 1,0 ng/ml) 21 ng/ml pitoisuuksiin, kun he saivat 5 mg finasteridia vuorokaudessa. Täten, 5 ml:n kertasiemennesteessä olevan finasteridin määrän arvioitiin olevan 50–100 kertaa pienemmän kuin finasteridiannoksen (5 mikrog), jolla ei ollut vaikutusta kiertävän DHT:n määrään miehillä (ks. myös kohta 5.3).

Keskimääräinen vakaantilan jakaantumistilavuus on noin 76 litraa (44–96 litraa). Pienten finasteridimäärien kertymistä on havaittu toistuvassa annostelussa. 5 mg:n vuorokausiannosten jälkeen alimman vakaantilan finasteridipitoisuuden on laskettu olevan 8–10 ng/ml, joka säilyy vakaana ajan kuluessa.

Biotransformaatio

Finasteridi metaboloituu maksassa pääasiassa sytokromi P450 isoentsyymien CYP3A4:n välityksellä. Kaksi metaboliittia, joilla on heikko 5-alfa-reduktaasia estävä vaikutus, on tunnistettu.

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 6 tuntia (4–12 tuntia) (yli 70-vuotiailla miehillä 8 tuntia, vaihteluväli 6–15 tuntia). Puoliintumisaika plasmassa on riippumaton annoksesta. Keskimääräinen plasman puhdistuma on 9,9 litraa/tunti (4,2–16,7 litraa/tunti). Radioaktiivisesti leimatun finasteridin annon jälkeen noin 39 % (32–46 %) annoksesta erittyi virtsaan metaboliitteina. Käytännössä virtsasta ei löydy lainkaan finasteridia muuttumattomassa muodossa. Noin 57 % (51–64 %) kokonaisannoksesta erittyi ulosteiden mukana.

Potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma niin alhainen kuin 9 ml/min), ei ole havaittu muutoksia finasteridin eliminaatiossa (ks. kohta 4.2).

Alttius ¹⁴C-finasteridille ei poikennut terveistä vapaaehtoisista, potilailla, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja joiden kreatiniinipuhdistuma vaihteli välillä 9–55 ml/min. Proteiineihin sitoutuminen ei ollut myöskään poikkeavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Normaalisti munuaisten kautta erittyvä metaboliittien osuus eritettiin ulosteisiin. Täten metaboliittien erittyminen ulosteisiin ilmeisesti lisääntyy ja erittyminen virtsaan vastaavasti vähenee. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, jotka eivät ole dialyysihoidossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuutta urosrotilla selvittäneet tutkimukset osoittivat eturauhasen ja siemenrakkuloiden painon pienentyneen, sukuelinten lisärauhasten erityksen vähentyneen sekä hedelmällisyysindeksin pienentyneen (finasteridin ensisijaisten farmakologisten vaikutusten vuoksi). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Kuten muidenkin 5-alfa-reduktaasin estäjien yhteydessä, rotan urossikiöiden feminisaatiota on havaittu, kun finasteridia on annettu tiineyden aikana. Kun finasteridia on annettu laskimoon tiineille reesusapinoille jopa 800 ng/vrk -annoksina koko alkio- ja sikiökehityskauden ajan, urossikiöille ei aiheutunut poikkeavuuksia. Tämä annos on noin 60–120 kertaa suurempi kuin siemennesteen arvioitu pitoisuus potilaalla, joka on saanut 5 mg finasteridia ja jolle määrälle nainen voi altistua siemennesteen välityksellä. Jotta reesusapinamallin soveltuvuus ihmissikiön kehitykseen voitaisiin vahvistaa, finasteridia annettiin annoksina 2 mg/kg/vrk suun kautta (apinan systeeminen altistus [AUC] oli hieman suurempi [3 x] verrattuna 5 mg finasteridia saaneiden miesten altistukseen, tai noin 1–2 miljoonaa kertaa suurempi kuin finasteridin pitoisuus siemennesteessä) tiineille apinoille, mikä johti urossikiöiden ulkoisten sukuelinten poikkeavuuksiin. Urossikiöillä ei havaittu muita poikkeavuuksia eikä naarassikiöillä havaittu millään annoksella finasteridiin liittyviä poikkeavuuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Natriumtärkkelysglykolaatti, tyyppi A

Magnesiumstearaatti

Natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Mikrokiteinen selluloosa

Makrogoli -8 stearaatti (tyyppi 1)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus: 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Naiset, jotka ovat raskaana tai jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa käsitellä murskattuja tai rikottuja Finasterid Orion -tabletteja, koska finasteridi voi imeytyä ja aiheuttaa vaaraa poikasikiölle (ks. kohta 4.6).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20980

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. toukokuuta 2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30. huhtikuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Finasterid Orion 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg finasterid.

Hjälpämne med känd effekt: En filmdragerad tablett innehåller 75 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med märkningen "F" och "5" på den ena sidan. Tablettens diameter är 7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Finasterid Orion är avsedd för behandling och kontroll av benign prostatahyperplasi (BPH):

- genom minskning av förstorad prostata, främjning av urinflöde och lindring av symptom orsakade av BPH
- genom minskning av förekomsten av akut urinretention och behovet av kirurgisk behandling, såsom transuretral prostataresektion (TURP) eller prostatektomi.

Finasterid Orion 5 mg tabletter ska användas hos patienter med en förstorad prostata (prostatavolym över 40 ml).

4.2 Dosering och administreringsätt

Endast oralt.

Den rekommenderade doseringen är en 5 mg tablett per dygn antingen tillsammans med eller utan föda. Tabletterna ska sväljas hela och de får inte halveras eller krossas (se avsnitt 6.6). Trots att lindring av symptom kan upptäckas inom en kort tid, kan en minst 6 månaders behandlingsperiod vara nödvändig för att objektivt kunna avgöra om ett tillfredsställande svar på behandlingen uppnåtts.

Dosering vid nedsatt leverfunktion

Det finns inga tillgängliga data om dosering hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Dosen behöver inte justeras hos patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion (allt från och med kreatininclearance 9 ml/min), eftersom man i farmakokinetiska studier inte upptäckt att nedsatt njurfunktion påverkar elimineringen av finasterid. Finasterid har inte undersökts hos hemodialyspatienter.

Dosering hos äldre patienter

Doseringen behöver inte justeras, trots att elimineringen av finasterid blivit en aning långsammare hos patienter över 70 år enligt farmakokinetiska studier.

4.3 Kontraindikationer

Finasterid får inte ges till kvinnor eller barn.

Finasterid Orion är kontraindicerad i följande fall:

- överkänslighet mot finasterid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- kvinnor som är gravida eller kan bli gravida (se avsnitt 4.4, 4.6 och 6.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt:

- Patienter med stora mängder residualurin och/eller signifikant minskat urinflöde ska övervakas noggrant på grund av risken för obstruktiv uropati. Ett kirurgiskt alternativ ska beaktas.
- Konsultation med en urolog ska övervägas vid behandling av patienter med finasterid.
- Innan finasteridbehandlingen inleds ska möjligheten av obstruktion som orsakas av prostatans trilobulära tillväxt uteslutas.
- Det finns ingen erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom finasterid metaboliseras i levern (se avsnitt 4.2), rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med försvagad leverfunktion. Hos dessa patienter kan plasmakoncentrationen av finasterid öka.

Effekter på prostataspecifikt antigen (PSA) och upptäckt av prostatacancer

Tills vidare har inga kliniska fördelar av finasterid visats vid behandling av prostatacancer med doser på 5 mg. Patienter med benign prostatahyperplasi och förhöjda serumkoncentrationer av prostataspecifikt antigen (PSA) övervakades i kontrollerade kliniska studier genom flera mätningar av PSA-värden och prostatabiopsier. I dessa studier observerades det inte att en finasteriddos på 5 mg skulle ändra antalet konstaterade fall av prostatacancer, och den totala incidensen skiljde sig inte signifikant hos patienter som behandlades med 5 mg finasterid och placebo.

Rektal palpation och andra prostatacancerundersökningar rekommenderas innan behandlingen med Finasterid Orion med dosen 5 mg inleds, samt regelbundet under behandlingen. Serumets PSA-värde används också för att upptäcka prostatacancer. När PSA är > 10 ng/ml är ytterligare undersökningar vanligtvis nödvändiga och det finns skäl till att överväga biopsi. När PSA är mellan 4 och 10 ng/ml rekommenderas ytterligare undersökningar. PSA-värden kan ofta vara samma hos män med prostatacancer och hos män utan prostatacancer. På grund av detta utesluter ett PSA-värde inom referensområdet hos män med benign prostatahyperplasi inte eventuell prostatacancer oavsett om de behandlas med finasterid. Ett PSA-värde på < 4 ng/ml före inledandet av behandlingen utesluter inte prostatacancer.

En finasteriddos på 5 mg sänker serumkoncentrationen av PSA med ca 50 % hos patienter med benign prostatahyperplasi och prostatacancer. En sänkning av serumkoncentrationen av PSA hos patienter som behandlas med finasterid och har benign prostatahyperplasi ska tas i beaktande vid bedömning av PSA-värden. En sänkt PSA-koncentration utesluter inte möjligheten av samtidig prostatacancer. Sänkningen av PSA-koncentrationen är förutsägbar över hela intervallet av PSA-koncentrationer, även om den kan variera mellan patienter. Resultat från en fyraårig, dubbelblind, placebokontrollerad studie med över 3 000 patienter där långtidseffekt och säkerhet av finasterid utreddes, bekräftade att efter minst sex månaders behandling med finasterid ska PSA-värdet vanligtvis dubbleras för att kunna jämföras med normala PSA-värden hos obehandlade män. Sensitiviteten och specificiteten av PSA-bestämningen påverkas inte av denna justering, och den kan användas för att diagnostisera prostatacancer.

Om patientens PSA-värde är länge förhöjt trots behandlingen med 5 mg finasterid, ska orsaken till detta utredas noggrant. I detta fall ska en eventuell dålig patientmedverkan till dosen på 5 mg tas i

beaktande. En finasteriddos på 5 mg minskar inte den procentuella andelen av fritt PSA (förhållandet mellan fritt och totalt PSA) signifikant. Förhållandet mellan fritt och totalt PSA hålls också oförändrat under behandling med 5 mg finasterid. När den procentuella andelen av fritt PSA används för att konstatera prostatacancer, behöver värdet inte korrigeras.

Interaktioner mellan läkemedlet och laboratorieprov:

Effekter på PSA-värden

Serumets PSA-värde korrelerar med patientens ålder och prostatavolym. Prostatavolymen korrelerar med patientens ålder. När PSA-värden utvärderas ska man fästa uppmärksamhet vid att PSA-nivån sjunker till följd av behandling med 5 mg finasterid. Hos de flesta patienterna ses en snabb minskning av PSA inom de första månaderna av behandlingen, och under denna tid når PSA-värdena en ny grundnivå. Efter behandlingen är grundnivån ungefär hälften av värdet som patienten hade före behandlingen. Det är därför vanligt att PSA-värden hos patienter som behandlats i över sex månader med 5 mg finasterid ska dubblas för att kunna jämföras med normala värden hos obehandlade män. För klinisk tolkning, se avsnitt 4.4 ”Effekter på prostataspecifikt antigen (PSA) och upptäckt av prostatacancer”.

Bröstcancer hos män

I kliniska studier och efter marknadsintroduktion har bröstcancer upptäckts hos män som använt finasterid med styrkan 5 mg. Läkaren ska instruera patienterna att omedelbart rapportera alla förändringar i bröstvävnaden, såsom knölar, smärta, brösttillväxt eller utsöndring av vätska från bröstvårtorna.

Pediatrisk population

Finasterid ska inte användas hos barn. Säkerheten och effekten hos barn har inte påvisats.

Graviditet

Kvinnor som är eller kan bli gravida ska inte hantera söndriga eller krossade finasteridtabletter, eftersom finasterid kan absorberas och orsaka skador hos foster av manligt kön. Finasteridtablettarna är filmdragerade vilket förhindrar kontakt med den aktiva substansen, om tablettarna inte är söndrade eller krossade (se avsnitt 4.6 och 6.6).

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av finasterid har inte undersökts.

Humörförändringar och depression

Humörförändringar, inklusive nedsatt sinnesstämning, depression och i sällsynta fall självmordstankar, har rapporterats uppträda hos patienter som behandlats med 5 mg finasterid. Patienterna ska övervakas på grund av risken för psykiska symptom, och om dessa uppträder ska patienten instrueras att söka sig till en läkare för instruktioner.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har upptäckts. Finasterid metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450 3A4-systemet, men påverkar det inte signifikant. Trots att risken för att finasterid skulle påverka farmakokinetiken av andra läkemedel är liten, är det sannolikt att inhiberare och inducerare av cytokrom P450 3A4 har en effekt på plasmakoncentrationen av finasterid. Baserat på nuvarande säkerhetsmarginaler har samtidig användning av inhibitorer troligtvis

ingen klinisk betydelse. Följande läkemedel har undersökts hos människan: propranolol, digoxin, glibenklamid, warfarin, teofyllin och fenazon. Inga signifikanta kliniska interaktioner har upptäckts.

Annan samtidig behandling:

Trots att inga särskilda interaktionsstudier har utförts, har finasterid använts i kliniska studier tillsammans med ACE-hämmare, alfablockerare, betablockerare, kalciumantagonister, hjärtnitrater, diuretika, H₂-receptorblockerare, HMG-CoA-reduktashämmare, NSAID-läkemedel, inklusive aspirin och paracetamol, kinoloner och bensodiazepiner. Inga kliniskt signifikanta skadliga interaktioner har observerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Finasterid är inte avsedd för kvinnor.

Graviditet

Finasterid är kontraindicerad hos gravida kvinnor och kvinnor som eventuellt kan vara gravida (se avsnitt 4.3).

Eftersom typ II 5-alfa-reduktashämmare, såsom finasterid, hämmar omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron, kan finasterid som administreras till en gravid kvinna orsaka utvecklingsstörningar av de yttre könsorganen hos foster av manligt kön (se avsnitt 5.3).

Exponering för finasterid – risken för foster av manligt kön

Små mängder av finasterid har upptäckts i sädesvätskan hos personer som behandlats med finasterid med doser på 5 mg/dygn. Det är tills vidare okänt om biverkningar orsakas hos foster av manligt kön, om den gravida modern exponeras för sädesvätska från en patient som behandlas med finasterid. När partnern till en patient som behandlas med finasterid är eller misstänks vara gravid, rekommenderas det att patienten att minimerar partnerns exponering för sädesvätska.

Kvinnor som är gravida eller kan bli gravida får inte hantera krossade eller söndrade Finasterid Orion-tabletter, eftersom det är möjligt att finasterid absorberas och utgör en fara för ett foster av manligt kön (se avsnitt 6.6).

Finasterid Orion-tabletterna är filmdragerade vilket förhindrar kontakt med den aktiva substansen, förutsatt att tabletterna inte är söndrade eller krossade.

Amning

Finasterid Orion 5 mg-tabletterna är inte avsedda för kvinnor. Det är okänt om finasterid utsöndras i bröstmjölken.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Finasterid har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är impotens och minskad libido. Dessa biverkningar uppkommer oftast i början av behandlingen och går över hos största delen av patienterna vid fortsatt behandling.

Frekvenserna av biverkningar under kliniska studier och/eller efter marknadsintroduktion med finasteriddoser på 5 mg och/eller mindre, är listade i tabellen nedan.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ och $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvensen av biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion kan inte utredas noggrant, eftersom de är registrerade på basen av biverkningsrapporterna.

	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner, angioödem (inklusive svullnad av läppar, tunga, svalg eller ansikte)
Psykiska störningar	Minskad libido			Depression; minskad libido som fortsätter efter avslutad behandling, ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Sömnighet			
Hjärtat				Palpitationer
Lever och gallvägar				Förhöjda leverenzymvärden
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag		Klåda, urtikaria
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Impotens	Ejakulationsstörningar, ömma bröst, bröstförstoring	Sekretion från bröstet, knölar i bröstet	Testikelsmärta; erektila dysfunktioner som fortsätter efter avslutad behandling; manlig infertilitet och/eller dålig kvalitet på sädesvätskan
Undersökningar	Minskad mängd ejakulat			

Dessutom har följande biverkning rapporterats i kliniska studier och efter marknadsintroduktion: manlig bröstcancer (se avsnitt 4.4).

Läkemedelsbehandling av prostatasymptom (MTOPS)

En MTOPS-studie jämförde finasterid 5 mg/dygn (n = 768), doxazosin 4 eller 8 mg/dygn (n = 756), kombinationsbehandling med finasterid 5 mg/dygn och doxazosin 4 eller 8 mg/dygn (n = 786) och placebo (n = 737). I denna studie var säkerhets- och tolererbarhetsprofilen av kombinationsbehandlingen för det mesta enhetlig med de enskilda behandlingarna. Incidensen för ejakulationsstörningar hos patienter som fick kombinationsbehandling var jämförbar med summan av biverkningsincidensen för de två monoterapierna.

Annan information från långtidsundersökningar

I en 7-årig placebokontrollerad studie där 18 882 friska män deltog, varav 9 060 hade tillgängliga resultat från nålbiopsi från prostatan, upptäcktes prostatacancer hos 803 män (18,4 %) som fått 5 mg finasterid och hos 1 147 män (24,4 %) som fått placebo. I gruppen som fått 5 mg finasterid upptäcktes prostatacancer med Gleasonsumma 7–10 i nålbiopsi hos 280 män (6,4 %) och i gruppen med placebo hos 237 män (5,1 %). Enligt tilläggsanalyser verkar det som att den ökade frekvensen av prostatacancer med hög summa i gruppen som fick 5 mg finasterid kan förklaras med en bias på grund av effekten av 5 mg finasteriddosen på prostatavolymen. Av alla diagnostiserade fall av prostatacancer i denna studie klassificerades ca 98 % som intrakapsulära (klinisk fas T1 eller T2). Den kliniska betydelsen av studieresultatet förknippat med Gleasonsumma 7–10 är okänd.

Fynd i laboratorieundersökningar

När serumets PSA-bestämningar utvärderas ska man fästa uppmärksamhet vid att PSA-nivåer sjunker hos patienter som fått finasterid (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Patienter har fått finasterid utan biverkningar med engångsdoser på t.o.m. 400 mg och med upprepade doser på t.o.m. 80 mg/dygn i tre månader. Det finns ingen särskild behandling för överdosering av Finasterid Orion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Testosteron-5-alfa-reduktashämmare, ATC-kod: G04CB01

Finasterid är en syntetisk 4-azasteroid. Finasterid är en specifik kompetitiv hämmare av det intracellulära typ-II 5-alfa-reduktasenzymet. Enzymet omvandlar testosteron till ett mer potent androgen, dihydrotestosteron (DHT). Prostata, och därmed också normal funktion och tillväxt av hyperplastisk prostatavävnad, är beroende av omvandlingen av testosteron till DHT. Finasterid har ingen affinitet för androgenreceptorer.

I kliniska studier har serumkoncentrationen av DHT minskat snabbt med 70 %, vilket leder till en minskning av prostatan. Efter tre månader minskar körtelns storlek med ca 20 %, och krympningen fortsätter, varvid en krympning på 27 % uppnås efter tre år. Märkbar förminskning sker på det periuretrala området som direkt omger urinröret. Urodynamiska mätningar har också påvisat en signifikant minskning av detrusortrycket som ett resultat av det minskade flödesmotståndet.

Jämfört med utgångsläget har signifikanta förbättringar vad gäller symptomen och maximalt urinflöde uppnåtts på några veckor. Skillnader jämfört med placebo har observerats efter 4 respektive 7 månader.

Alla effektparametrar har bibehållits under 3 års uppföljning.

Effekten av fyra års behandling med finasterid på akut urinretention, behovet av kirurgi, symptomens mängd och prostatastorlek:

I kliniska studier minskade finasterid förekomsten av akut urinretention från 7 till 3 % under fyra år och behovet av kirurgi (TURP eller prostatektomi) från 10 till 5 % hos patienter med måttliga eller svåra symptom förknippade med benign prostatahyperplasi, förstörd prostata vid rektal palpation och en liten mängd residualurin. En permanent minskad prostatastorlek med 20 % och en permanent förbättring av urinflödet var förknippade med en två poängs förbättring på QUASJI-AUA-symptomskalan (intervall 0–34).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten av finasterid har rapporterats variera mellan 63–80 %. Maximala plasmakoncentrationer uppnås 1–2 timmar efter läkemedelsintag. Födointag kan fördröja absorptionen av oralt administrerad finasterid, men har ingen effekt på biotillgängligheten.

Distribution

Finasterid binder sig 90-procentigt till plasmans proteiner.

Finasterid har visats passera blod-hjärnbarriären. Små mängder finasterid har upptäckts i sädesvätskan hos behandlade patienter. I två studier gavs friska försökspersoner (n = 69) finasterid 5 mg/dygn i 6–24 veckor. Sädesvätskans finasteridhalter varierade från koncentrationer under observationsgränsen (< 0,1 ng/ml) till halter på 10,54 ng/ml. I en tidigare studie, där en mindre känslig analys användes, varierade finasteridkoncentrationerna i sädesvätskan hos 16 personer från koncentrationer under observationsgränsen (< 1,0 ng/ml) till koncentrationer på 21 ng/ml när de fick 5 mg finasterid per dygn. Därmed uppskattades mängden finasterid i en ejakulatvolym på 5 ml vara 50–100 gånger mindre än finasteriddosen (5 mikrog) som inte hade någon effekt på mängden cirkulerande DHT hos män (se även avsnitt 5.3).

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid jämviktsläge är ca 76 liter (44–96 liter). Ackumulering av små mängder finasterid har upptäckts vid upprepad administrering. Efter dygnsdoser på 5 mg har den lägsta finasteridkoncentrationen vid jämviktsläge beräknats vara 8–10 ng/ml, som hålls stabil över tid.

Metabolism

Finasterid metaboliseras i levern huvudsakligen via cytokrom P450 isoenzym CYP3A4. Två metaboliter med en svag hämmande effekt av 5-alfa-reduktas har identifierats.

Eliminering

Halveringstiden i plasma är i genomsnitt 6 timmar (4–12 timmar) (8 timmar hos män över 70 år, intervall 6–15 timmar). Halveringstiden i plasma är oberoende av dosen. Plasmaclearance är i genomsnitt 9,9 liter/timme (4,2–16,7 liter/timme). Efter administrering av radioaktivt märkt finasterid utsöndrades ca 39 % (32–46 %) av dosen som metaboliter i urinen. I praktiken finns inget oförändrat finasterid i urinen. Cirka 57 % (51–64 %) av den totala dosen utsöndras via avföringen.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance så låg som 9 ml/min) har inga förändringar i elimineringen av finasterid upptäckts (se avsnitt 4.2).

Dispositionen för ¹⁴C-finasterid skiljde sig inte från friska frivilliga hos patienter med kroniskt nedsatt njurfunktion och kreatininclearance som varierade mellan 9–55 ml/min. Bundenheten till proteiner skiljde sig inte heller hos patienter med nedsatt njurfunktion. Andelen metaboliter som normalt utsöndras via njurarna utsöndrades istället via avföringen. Därmed ökar uppenbarligen utsöndringen av metaboliter via avföringen, och på motsvarande sätt minskar utsöndringen via urinen. Dosjustering är inte nödvändigt hos patienter med nedsatt njurfunktion som inte får dialysbehandling.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende toxicitet vid upprepad exponering, gentoxicitet och karcinogenicitet, visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier på hanråttor visade att prostatans och sädesblåsornas vikt, sekretion från accessoriska könskörtlar och fertilitetsindexet hade minskat (på grund av finasteridens primära farmakologiska effekter). Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Liksom i samband med andra 5-alfa-reduktashämmare, har feminisering av hanfoster upptäckts då finasterid getts under dräktigheten. När finasterid administrerats intravenöst till dräktiga rhesusapor med doser upp till 800 ng/dygn under hela embryo- och fosterutvecklingsperioden, har inga avvikelser hos hanfoster orsakats. Denna dos är ca 60–120 gånger högre än den beräknade koncentrationen i sädesvätska hos en patient som fått 5 mg finasterid och mängden som en kvinna kan exponeras för via sädesvätska. För att fastställa lämpligheten av rhesusapamodellen för den mänskliga fosterutvecklingen, administrerades finasterid oralt med doser på 2 mg/kg/dygn (apans systemiska exponering [AUC] var en aning större [3 x] jämfört med exponeringen hos män som fått 5 mg

finasterid, eller ca 1–2 miljoner gånger större än finasteridkoncentrationen i sädesvätskan) till dräktiga apor, vilket resulterade i avvikelser i de yttre genitalierna hos hanfoster. Inga andra avvikelser observerades hos hanfoster, och inga finasteridrelaterade avvikelser upptäcktes hos honfoster med någon dos.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Cellulosa, mikrokristallin

Majsstärkelse, pregelatiniserad

Natriumstärkelseglykolat, typ A

Magnesiumstearat

Natriumlaurilsulfat

Filmdragering:

Hypromellos

Cellulosa, mikrokristallin

Makrogol-8-stearat (typ 1)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedelspreparat kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-/PVDC-/aluminiumblisterförpackning: 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Kvinnor som är gravida eller kan bli gravida får inte hantera krossade eller söndrade Finasterid Orion-tabletter, eftersom finasterid kan absorberas och orsaka skador hos foster av manligt kön (se avsnitt 4.6).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20980

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 maj 2006

Datum för den senaste förnyelsen: 30 april 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.9.2020