SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hyplafin 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje finasteridum 5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 90,96 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Popis přípravku: modré, kulaté, bikonvexní tablety, označené „F5“. Průměr tablety je 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hyplafin je indikován k léčbě a kontrole benigní hyperplazie prostaty (BHP) u pacientů se zvětšenou prostatou s cílem:
- regrese zvětšení prostaty, zlepšit průtok moči a zmírnit symptomy související s BHP
- snížit výskyt akutní retence moče a nutnosti chirurgického výkonu včetně transuretrální resekce prostaty (TURP) a prostatektomie.

Hyplafin 5 mg se má podávat pouze pacientům se zvětšenou prostatou (objem prostaty vyšší než cca 40 ml).

4.2 Dávkování a způsob podání

Pouze pro perorální podání.

Doporučená dávka je jedna 5 mg tableta denně (s jídlem nebo bez jídla).

Tablety se polykají celé, nesmí se dělit nebo drtit (viz 6.6).

I když zmírnění symptomů lze pozorovat brzy, může být nutná minimální délka léčby 6 měsíců k tomu, aby bylo možno objektivně posoudit případné dosažení příznivé odpovědi.

<u>Dávkování při poruše funkce jater</u>
Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s poruchou funkce jater (viz 4.4).

<u>Dávkování při poruše funkce ledvin</u>

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu snížená až na 9 ml/min) není nutná úprava dávkování, protože farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce ledvin neprokázaly vliv na eliminaci finasteridu. Finasterid nebyl studován u hemodialyzovaných pacientů.

Dávkování u starších osob
U starších pacientů není nutno dávku nijak upravovat, i když farmakokinetické studie prokázaly mírné snížení rychlosti eliminace finasteridu u pacientů starších 70 let.

4.3 Kontraindikace

Finasterid není indikován k použití u žen ani u dětí.

Finasterid je kontraindikován v následujících případech:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství: Použití u žen, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně
- Aby se zabránilo obstrukční komplikaci, je důležité, aby pacienti s velkým množstvím reziduální moči a/nebo silně pokleslým proudem moči, byli pečlivě sledováni. Jednou z možností je operace.
- U pacientů léčených finasteridem je nutná konzultace s urologem.
- Hyplafin obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí galaktózy, hereditární deficiencí laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí tento léčivý přípravek nesmějí užívat.

Vliv na prostatický specifický antigen (PSA) a detekci karcinomu prostaty
U pacientů s karcinomem prostaty léčených finasteridem 5 mg nebyl dosud prokázán žádný klinický přínos. Pacienti s BPH a zvýšenými hladinami PSA byli sledováni v kontrolovaných klinických studiích s opakovaným stanovováním hodnot PSA a biopsiemi prostaty. Podle těchto BPH studií se nezdálo, že by finasterid 5 mg měnil míru detekce karcinomu prostaty. Celková incidence karcinomu prostaty u pacientů léčených finasteridem 5 mg nebo placebem se významně nelišila.

Před zahájením léčby a pravidelně během léčby finasteridem 5 mg je nutno provádět vyšetření prostaty per rectum a v případě potřeby vyšetřit prostatický specifický antigen (PSA), aby se vyloučil karcinom prostaty. Obecně lze říci, že hladina PSA > 10 ng/ml (Hybritech) vybízí k dalšímu zhodnocení a zvážení biopsie; pro hladiny PSA mezi 4 a 10 ng/ml je doporučeno další zhodnocení stavu. U mužů s karcinomem prostaty a bez tohoto onemocnění lze pozorovat značné překrývání hodnot PSA. Proto nelze u mužů s BPH a s hodnotami PSA v normálním referenčním rozmezí, bez ohledu na léčbu finasteridem 5 mg, vyloučit karcinom prostaty. Hladina PSA < 4 ng/ml nevylučuje karcinom prostaty.

Finasterid 5 mg působí snížení koncentrace PSA v séru přibližně o 50 % u pacientů s BHP, dokonce i za přítomnosti karcinomu prostaty. Toto snížení sérových hladin PSA u pacientů s BHP léčených finasteridem 5 mg by mělo být vzato v úvahu při hodnocení PSA a nevylučuje současný výskyt karcinomu prostaty. Snížení lze předpokládat v celém rozmezí hladin PSA, i když se u jednotlivých pacientů může lišit. Analýza hodnot PSA u více než 3 000 pacientů v čtyřleté, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii Long-Term Efficacy and Safety Studey (PLESS) s přípravkem s obsahem finasteridu potvrdila, že u typických pacientů, léčených finasteridem 5 mg po dobu 6 měsíců a déle, je nutno hodnoty PSA násobit dvěma, při srovnávání s normálními hladinami u neléčených mužů. Tato úprava zachovává senzitivitu a specificitu stanovení PSA i jeho schopnost odhalit karcinom prostaty.

Jakýkoliv přetrvávající vzestup hladiny PSA u nemocných léčených finasteridem 5 mg by měl být pečlivě vyhodnocen, včetně úvahy, zda pacient nepřestal finasterid 5 mg užívat.

Finasterid 5 mg nesnižuje významně hodnotu poměru volného k celkovému PSA a tato hodnota zůstává konstantní i při působení finasteridu 5 mg. Jestliže se hodnota poměru PSA použije jako pomůcka k detekci karcinomu prostaty, není nutná žádná úprava této hodnoty.

Lékové interakce/interakce s laboratorními testy

Vliv na hladinu PSA
Koncentrace PSA v séru je v korelaci s věkem pacienta a objemem prostaty a objem prostaty je v korelaci s věkem pacienta. Při hodnocení laboratorních hodnot PSA je třeba vzít v úvahu skutečnost, že u pacientů léčených finasteridem 5 mg se hladiny PSA snižují. U většiny pacientů je pozorován rychlý pokles PSA během prvních měsíců léčby, po této době se hladina PSA stabilizuje na nové hodnotě. Hodnota po léčbě dosahuje přibližně poloviční hodnotu hladiny před léčbou. Proto je u typických pacientů léčených finasteridem 5 mg šest nebo více měsíců zapotřebí zdvojnásobit hodnoty PSA při srovnávání s normálními rozsahy u neléčených mužů. Klinická interpretace viz "Vlivy na prostatický specifický antigen (PSA) a zjištění karcinomu prostaty" v tomto bodu. Žádný jiný rozdíl nebyl pozorován u pacientů léčených placebem nebo finasteridem u standardních laboratorních testů.

Karcinom prsu u mužů
U mužů léčených finasteridem 5 mg v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byl hlášen výskyt karcinomu prsu. Lékaři mají pacienty poučit, aby ihned hlásili jakékoli změny prsní tkáně, jako jsou bulky, bolest, gynekomastie nebo výtok z bradavky.

Použití u pediatrické populace
Použití finasteridu u dětí není indikováno.
Bezpečnost a účinnost u dětí dosud nebyla stanovena.

Porucha funkce jater
Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku finasteridu nebyl dosud studován. U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje opatrnost, protože finasterid je ve značné míře metabolizován v játrech a plasmatické koncentrace finasteridu mohou být u těchto pacientů zvýšeny (viz bod 4.2).

Změny nálady a deprese
U pacientů léčených finasteridem 5 mg byly hlášeny změny nálady včetně depresivní nálady, deprese a ojediněle sebevražedných myšlenek. Pacienti mají být sledováni s ohledem na psychiatrické symptomy, a pokud se vyskytnou, má být pacientům doporučeno, aby se poradili s lékařem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly zjištěny významné interakce s jinými léčivými přípravky. Finasterid je metabolizován primárně přes cytochrom P450 3A4 systém; nezdá se však, že by finasterid tento enzymatický systém významně ovlivňoval. Ačkoli je riziko, že finasterid ovlivňuje farmakokinetiku jiných léků malé, je pravděpodobné, že inhibitory a induktory cytochromu P450 3A4 budou mít vliv na plasmatickou koncentraci finasteridu. Nicméně, založeno na rozpětí bezpečnosti, jakékoli zvýšení při souběžném užívání těchto inhibitorů není pravděpodobně klinicky signifikantní. Mezi léčivé přípravky, které byly u člověka testovány a nebyly u nich zjištěny žádné klinicky významné interakce, patří propranolol, digoxin, glibenklamid, warfarin, theofylin a fenazon.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Finasterid je kontraindikován u žen, které jsou těhotné nebo které by mohly otěhotnět (viz bod 4.3).

Vzhledem ke schopnosti inhibitorů 5α-reduktázy typu II inhibovat přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron, mohou látky jako je finasterid zapříčinit abnormality zevních pohlavních orgánů plodu mužského pohlaví, pokud jsou podány těhotné ženě (viz body 5.3 a 6.6).

Expozice finasteridu – riziko pro plod mužského pohlaví

Ženy, které jsou těhotné nebo potenciálně mohou otěhotnět, nesmí manipulovat s rozdrcenými ani rozlomenými tabletami finasteridu kvůli riziku absorpce finasteridu kůží a následnému potenciálnímu riziku pro plod mužského pohlaví (viz "Těhotenství" v tomto bodě).
Hyplafin jsou potahované tablety a při běžné manipulaci brání potahová vrstva kontaktu s léčivou látkou za předpokladu, že tablety nebyly rozlomeny či rozdrceny.

Malé množství finasteridu bylo nalezeno ve spermatu u pacientů užívajících 5 mg finasteridu denně. Není známo, zda může být plod mužského pohlaví negativně ovlivněn, pokud je jeho matka vystavena spermatu pacienta léčeného finasteridem. Pokud sexuální partnerka pacienta je nebo může být potenciálně těhotná, pacientovi je doporučeno, aby minimalizoval expozici partnerky svému spermatu.

Kojení
Finasterid 5 mg tablety není indikován u žen. Není známo, zda je finasterid vylučován do mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici údaje, které by naznačovaly, že by finasterid mohl ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky jsou impotence a snížení libida. Tyto nežádoucí účinky se obvykle vyskytují na začátku léčby a u většiny pacientů při pokračování léčby ustoupí.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a/nebo po uvedení finasteridu 5 mg a/nebo finasteridu v nižších dávkách na trh jsou uvedeny v tabulce níže.
Frekvence nežádoucích účinků je stanovena následovně:
velmi časté (≥1/10)
časté (≥1/100 až <1/10)
méně časté (≥1/1 000 až <1/100)
vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)
velmi vzácné (<1/10 000)
není známo (z dostupných údajů nelze určit).
Frekvence nežádoucích účinků hlášených po uvedení přípravku na trh nelze stanovit, neboť pocházejí ze spontánních hlášení.

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Poruchy imunitního systému	*Není známo*	Hypersenzitivní reakce zahrnující angioedém (včetně otoku rtů, jazyka, hrdla a obličeje)
Psychiatrické poruchy	*Časté*	Snížené libido
	Není známo	Deprese, snížené libido, které přetrvává po ukončení léčby
Srdeční poruchy	*Není známo*	Palpitace
Poruchy jater a žlučových cest	*Není známo*	Zvýšení jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	*Méně časté*	Vyrážka
	Není známo	Pruritus, kopřivka
Poruchy reprodukčního systému a prsu	*Časté*	Impotence
	Méně časté	Porucha ejakulace, citlivost prsu, zvětšení

		prsu
	Není známo	Testikulární bolest, erektilní dysfunkce, která přetrvává po ukončení léčby; mužská neplodnost a/nebo nízká kvalita semene
Vyšetření	*Časté*	Snížený objem ejakulátu

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byl dále hlášen karcinom prsu u mužů (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Léčba prostatických příznaků (MTOPS)
Studie MTOPS srovnávala finasterid 5 mg/den (n=768), doxazosin 4 nebo 8 mg/den (n=756), kombinovanou léčbu finasteridem 5 mg/den a doxazosinem 4 nebo 8 mg/den (n=786) a placebo (n=737). V této studii byl profil bezpečnosti a tolerability kombinované léčby obecně v souladu s profilem při léčbě jednotlivými látkami. Incidence poruchy ejakulace u pacientů léčených kombinovanou léčbou byla v součtu srovnatelná s incidencemi tohoto nežádoucího účinku v obou monoterapiích.

Laboratorní testy
Při hodnocení laboratorních hodnot PSA je třeba vzít v úvahu skutečnost, že u nemocných léčených finasteridem hladina PSA klesá (viz bod 4.4 Lékové interakce/interakce s laboratorními testy).

Další údaje z dlouhodobého sledování
V sedmileté placebem kontrolované studii, do níž bylo zařazeno 18 882 zdravých mužů, přičemž z uvedeného počtu byly u 9 060 jedinců pro analýzu získány údaje z biopsie prostaty, byl karcinom prostaty zjištěn u 803 (18,4 %) mužů, jimž byl podáván finasterid 5 mg a u 1 147 (24,4 %) mužů, kteří dostávali placebo. Ve skupině s finasteridem 5 mg mělo karcinom prostaty se skóre 7 – 10 podle Gleasona 280 (6,4 %) mužů oproti 237 (5,1 %) mužům v placebové skupině. Dodatečné analýzy naznačují, že nárůst ve výskytu pokročilé rakoviny prostaty pozorovaný ve skupině s finasteridem 5 mg lze vysvětlit systematickou chybou při detekci následkem vlivu finasteridu 5 mg na objem prostaty. Z celkového počtu případů karcinomu prostaty diagnostikovaných v této studii jich přibližně 98 % bylo při diagnóze klasifikováno jako intrakapsulární (klinické stadium T1 nebo T2). Klinický význam Gleasonova skóre 7-10 není znám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V klinických studiích pacienti dostali jednotlivou dávku finasteridu až 400 mg a opakované dávky finasteridu až 80 mg denně po dobu tří měsíců, aniž by byly zaznamenány nežádoucí účinky. Není doporučena žádná specifická léčba předávkování finasteridem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory testosteron-5α-reduktázy
ATC kód: G04CB01

Finasterid je syntetický 4-azasterol, specifický kompetitivní inhibitor nitrobuněčného enzymu 5α-reduktázy typu II. Tento enzym přeměňuje testosteron na silnější dihydrotestosteron (DHT). Pro svou normální funkci a růst jsou prostata a následně i hyperplastická prostatická tkáň závislé na přeměně testosteronu na DHT. Finasterid nemá žádnou afinitu k androgennímu receptoru.

Klinické studie prokazují rychlé snížení hladin DHT v séru o 70 %, což vede ke snížení objemu prostaty. Po 3 měsících dochází ke snížení objemu prostaty přibližně o 20 % a zmenšování pokračuje až na snížení objemu přibližně o 27 % po 3 letech. Ke znatelnému snížení dochází v periuretrální zóně bezprostředně obklopující uretru. Urodynamická vyšetření rovněž potvrdila významné snížení tlaku detrusoru jako výsledek snížené obstrukce.

Významného snížení maximální rychlosti průtoku moči v porovnání se stavem na začátku léčby bylo dosaženo již po několika týdnech. Rozdíly v maximálním průtoku moči oproti placebu byly dokumentovány po 4, zlepšení příznaků po 7 měsících. Všechny parametry účinnosti se při tříletém sledování udržely.

Účinky čtyřleté léčby finasteridem na výskyt akutní retence moče, potřeby chirurgického výkonu, skóre symptomů a na objem prostaty:
V klinických studiích u pacientů se středně závažnými až závažnými symptomy BHP, diagnostikovanou při vyšetření per rectum a s nízkým reziduálním objemem moče snížil finasterid výskyt akutní retence moče během 4 let ze 7/100 na 3/100 a potřebu chirurgického výkonu (TURP nebo prostatektomie) z 10/100 na 5/100. Toto snížení bylo spojeno se zlepšením skóre symptomů QUASI-AUA (rozmezí 0 – 34), přetrvávajícím snížením objemu prostaty o přibližně 20 % a přetrvávajícím zvýšením rychlosti průtoku moči.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Biologická dostupnost finasteridu je přibližně 80 %. Vrcholové plazmatické koncentrace je dosaženo po 2 hodinách po podání a absorpce je dokončena za 6 - 8 hodin.

Distribuce
Vazba na bílkoviny je přibližně 93 %.
Clearance je přibližně 165 ml/min (70 – 279 ml/min) a distribuční objem je přibližně 76 l (44 – 96 l). Při opakovaném podávání lze pozorovat akumulaci malého množství finasteridu. Při denní dávce 5 mg byla nejnižší koncentrace finasteridu v ustáleném stavu 8 – 10 ng/ml a zůstávala stabilní v čase.

Biotransformace
Finasterid se metabolizuje v játrech. Finasterid neovlivňuje významně enzymatický systém vázaný na cytochrom P 450. Byly identifikovány dva metabolity s malými inhibičními účinky na 5α-reduktázu.

Eliminace
Plazmatický poločas je průměrně 6 hodin (4 – 12 hodin) (u mužů starších 70 let 8 hodin, rozptyl 6 – 15 hodin).
Po podání radioaktivně značeného finasteridu bylo zhruba 39 % (32 – 46 %) dávky vyloučeno močí ve formě metabolitů. Prakticky žádný nezměněný finasterid nebyl vyloučen močí. Přibližně 57 % (51 – 64 %) celkové dávky bylo vyloučeno stolicí.

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nad 9 ml/min) nebyly pozorovány žádné změny v eliminaci finasteridu (viz bod 4.2).

Bylo prokázáno, že finasterid prochází hematoencefalickou bariérou. Malé množství finasteridu bylo nalezeno v semenné tekutině léčených pacientů (viz 5.3). Ve dvou studiích na zdravých jedincích (n=69), užívajících 5 mg finasteridu denně po dobu 6-24 měsíců, se hodnoty koncentrace finasteridu ve spermatu pohybovaly od nedetekovatelných (<0,1 ng/ml) až po 10,54 ng/ml. V předchozích studiích, kde se užívaly méně citlivé metody detekce, se u 16 jedinců užívajících 5 mg finasteridu

denně pohybovaly koncentrace finasteridu ve spermatu od nedetekovatelných (<1,0 ng/ml) po 21 ng/ml. Množství finasteridu ve spermatu (objem 5 ml ejakulátu) bylo odhadnuto na méně než 50-100 krát nižší než dávka finasteridu (5 µg), která neměla účinek na hodnotu cirkulujícího DHT u mužů (viz také bod 5.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie reprodukční toxicity u samců potkanů prokázaly snížení hmotnosti prostaty a semenných váčků, sníženou sekreci z akcesorních pohlavních žláz a snížený index fertility (způsobený primárním farmakologickým účinkem finasteridu). Klinický význam těchto nálezů není znám.

Stejně jako u ostatních inhibitorů 5α-reduktázy byla po podání finasteridu v gestačním období pozorována feminizace samčích plodů potkanů. Intravenózní podání finasteridu gravidním opicím rodu rhesus v dávkách až do 800 ng denně v celém období vývoje embrya a plodu nevedlo ke vzniku abnormalit u samčích plodů. Tyto dávky jsou asi 60 až 120 krát vyšší než je odhadované množství ve spermatu mužů, kteří obdrželi 5 mg finasteridu, a kterým by mohla být žena vystavena prostřednictvím semene. Aby se potvrdila relevance tohoto modelu vývoje plodu na vývoj plodu u člověka, byl finasterid podán perorálně v dávkách 2 mg/kg/den (systémová expozice (AUC) u opic byla mírně vyšší (3 x) než u mužů, kteří obdrželi 5 mg finasteridu, nebo přibližně 1-2 milionkrát odhadované množství finasteridu ve spermatu) gravidním samicím a tyto dávky měly za následek abnormality vnějších pohlavních orgánů u samčích plodů. Žádné další abnormality u samčích plodů nebyly pozorovány a žádné abnormality, které by souvisely s finasteridem, nebyly pozorovány u samičích plodů při jakýchkoliv dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
Monohydrát laktosy
Mikrokrystalická celulosa
Předbobtnalý škrob (kukuřičný)
Glyceromakrogol-laurát
Sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A)
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:
Hypromelosa 2910/6
Makrogol 6000
Oxid titaničitý (E171)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistry Al/PVC nebo Al/Al, krabička; 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 60, 98, 100 a 300 (10x30) potahovaných tablet.
Plastové lahvičky (HDPE): 10, 30, 50, 100, a 300 potahovaných tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět, se nesmí dotýkat rozdrcených ani rozlomených tablet finasteridu z důvodu možnosti absorpce finasteridu a následného rizika pro plod mužského pohlaví (viz bod 4.6).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstrasse 211
8054 Graz
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/442/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15.11.2006
Datum posledního prodloužení registrace: 18.5.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

14.9.2017