

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Пенестер®

Регистрационный номер: ЛС-000133

Торговое наименование: Пенестер®

Международное непатентованное наименование: финастерид.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: *активное вещество:* финастерид 5 мг; *вспомогательные вещества:* ядро: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон К30, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), докузат натрия, магния стеарат; пленочная оболочка: гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, тальк, титана диоксид, симетикона эмульсия SE4, краситель железа оксид желтый.

Описание: круглые, двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: 5-альфа редуктазы ингибитор.

Код АТХ: G04CB01.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Финастерид – синтетическое 4-азастероидное соединение, является специфическим конкурентным ингибитором 5-альфа редуктазы II типа - внутриклеточного фермента, который превращает тестостерон в более активный андроген - дигидротестостерон (ДГТ). При доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) ее увеличение зависит от превращения тестостерона в ДГТ в простате. Финастерид высокоэффективно снижает концентрацию ДГТ как в плазме крови, так и в ткани предстательной железы. Подавление образования ДГТ сопровождается уменьшением размеров предстательной железы, увеличением максимальной скорости мочеиспускания и снижением выраженности симптомов, связанных с гиперплазией предстательной железы.

Финастерид не обладает родством к рецепторам андрогенов.

Согласно результатам клинического исследования (PLESS), в котором участвовали пациенты с умеренно или значительно выраженными симптомами ДГПЖ и увеличением предстательной железы, финастерид снижал частоту возникновения острой задержки мочи с 7/100 до 3/100 за 4-летний период, а частоту необходимости проведения хирургического вмешательства (трансуретральной резекции простаты (ТУРП) или простатэктомии) – с 10/100 до 5/100. Эти изменения также ассоциировались с улучшением симптоматики ДГПЖ (снижение на 2 пункта по шкале симптомов quasi-AUA), устойчивым уменьшением объема предстательной железы приблизительно на 20 % и стабильным увеличением скорости тока мочи.

Исследование MTOPS (Medical Therapy Of Prostate Symptoms) продолжительностью от 4 до 6 лет, в рамках которого 3 047 мужчин с симптомами ДГПЖ были рандомизированы на группы, получающие: финастерид в дозе 5 мг в сутки; доксазозин в дозе 4 мг в сутки или 8 мг в сутки; комбинацию финастерида в дозе 5 мг в сутки и доксазозина в дозе 4 мг в сутки или 8 мг в сутки; или плацебо. Лечение приводило к значимому снижению риска клинического прогрессирования ДГПЖ, которое на фоне применения финастерида составило 34 % ($p = 0,002$), доксазозина – 39 % ($p < 0,001$) и комбинированной терапии – 67 % ($p < 0,001$) относительно плацебо. В большинстве случаев прогрессирование ДГПЖ (274 из 351) проявлялось усугублением симптоматики ДГПЖ на ≥ 4 балла по шкале IPSS (International Prostate Symptom Score), при этом среди пациентов, получавших финастерид, риск усугубления симптомов, оцениваемых балловым показателем, снижался на 30 % (95%-й ДИ: 6-48 %), среди получавших доксазозин – на 46 % (95%-й ДИ: 25-60 %), а среди получавших комбинированную терапию – на 64 % (95%-й ДИ: 48-75 %) относительно группы плацебо. Среди пациентов, получавших финастерид, риск возникновения острой задержки мочи был снижен на 67 % ($p = 0,011$), в группе получавших доксазозин – на 31 % ($p = 0,296$), а в группе получавших комбинированную терапию – на 79 % ($p = 0,001$) относительно группы плацебо. Значимое отличие от плацебо наблюдалось лишь в группах пациентов, получавших финастерид и комбинированную терапию.

Фармакокинетика

Абсорбция

Максимальная концентрация финастерида в плазме крови (C_{max}) достигается приблизительно через 2 ч после приема внутрь. Абсорбция финастерида из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) завершается через 6 - 8 ч после приема внутрь.

Биодоступность финастерида при приеме внутрь составляет приблизительно 80 % от

внутривенной референсной дозы и не зависит от приема пищи.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 93 %. Плазменный клиренс составляет около 165 мл/мин, кажущийся объем распределения – 76 л.

При длительной терапии наблюдается медленное накопление финастерида в небольших количествах. При ежедневном приеме финастерида внутрь в суточной дозе 5 мг его минимальная равновесная концентрация в плазме крови достигает 8 - 10 нг/мл и с течением времени остается стабильной.

У пациентов, получавших финастерид в течение 7 - 10 дней, препарат обнаруживался в спинномозговой жидкости. При приеме финастерида в дозе 5 мг в сутки препарат в незначительных количествах обнаруживается в семенной жидкости.

Метаболизм

Период полувыведения ($T_{1/2}$) финастерида в среднем равен 6 ч.

Выведение

У мужчин после однократного приема внутрь дозы финастерида, меченого ^{14}C , 39 % принятой дозы выводится почками в виде метаболитов (неизмененный финастерид практически не выводится почками); 57 % - через кишечник. В данном исследовании были идентифицированы 2 метаболита финастерида, которые обладают незначительным ингибирующим действием в отношении 5-альфа редуктазы по сравнению с финастеридом. В пожилом возрасте скорость выведения финастерида несколько снижается. С возрастом $T_{1/2}$ увеличивается: у мужчин 18 - 60 лет средний $T_{1/2}$ составляет 6 ч, а у мужчин старше 70 лет – 8 ч. Данные изменения не имеют клинической значимости, и, следовательно, снижения дозы препарата у мужчин пожилого возраста не требуется.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) от 9 до 55 мл/мин) распределение меченого ^{14}C финастерида при приеме однократной дозы не отличалось от такового у здоровых добровольцев. Связывание финастерида с белками плазмы крови также не отличалось у пациентов с нарушением функции почек.

При почечной недостаточности часть метаболитов финастерида, которая в норме экскретируется почками, выводится через кишечник. Это проявляется увеличением количества метаболитов финастерида в кале при соответствующем снижении их концентрации в моче. У пациентов с почечной недостаточностью, не нуждающихся в гемодиализе, коррекции дозы финастерида не требуется.

Показания к применению

- Лечение ДГПЖ и профилактика урологических осложнений с целью:

- снижения риска острой задержки мочи;
- снижения риска необходимости проведения хирургических вмешательств, в том числе трансуретральной резекции простаты (ТУРП) и простатэктомии.
- Лечение с целью уменьшения размеров увеличенной предстательной железы, улучшения мочеиспускания и уменьшения выраженности симптомов, связанных с ДГПЖ.
- В сочетании с доксазолином для снижения риска прогрессирования симптомов, связанных с ДГПЖ.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к финастериду и/или другим компонентам препарата;
- детский возраст до 18 лет;
- беременность и применение препарата у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы/галактозы.

С осторожностью

- Пациентам с большим объемом остаточной мочи и/или существенно сниженной скоростью мочеиспускания (пациенты должны регулярно наблюдаться врачом на предмет выявления обструктивной уропатии);
- пациентам с печеночной недостаточностью;
- лицам пожилого возраста.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Пенестер[®] противопоказано в период беременности и женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом. В связи со способностью ингибиторов 5-альфа редуктазы II типа подавлять превращение тестостерона в ДГТ, данные средства, в том числе финастерид, при применении у беременных могут вызывать аномалии развития наружных половых органов у плода мужского пола.

Финастерид не показан для применения у женщин.

Данных об экскреции финастерида с грудным молоком нет.

Небольшое количество финастерида было обнаружено в сперме пациентов, получавших финастерид в дозе 5 мг в сутки. Хотя клинические данные о влиянии финастерида на плод

мужского пола отсутствуют, женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует избегать контакта с семенной жидкостью мужчин, принимающих финастерид. Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом и беременным следует избегать контакта с поврежденными таблетками финастерида, так как способность препарата подавлять превращение тестостерона в ДГТ может вызвать нарушение развития половых органов у плода мужского пола.

Способ применения и дозы

Внутрь, по 5 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

Продолжительность терапии до оценки ее эффективности должна составлять не менее 6 месяцев, поэтому курс лечения должен быть достаточно длительным.

Финастерид можно применять в виде монотерапии, а также в комбинации с доксазолином.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Нет достаточных клинических данных о применении препарата у пациентов с печеночной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с различными стадиями почечной недостаточности (при снижении КК до 9 мл/мин) коррекции дозы не требуется, поскольку специальные исследования не продемонстрировали каких-либо изменений фармакокинетического профиля финастерида у этой группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется, хотя фармакокинетические исследования указывают на то, что выведение финастерида у пациентов старше 70 лет незначительно снижается.

Побочное действие

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований (исследование PLESS).

Побочные реакции разделены по системно-органным классам в соответствии с классификацией Медицинского словаря по нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота побочных реакций определялась соответственно следующей градации (классификация Всемирной Организации Здравоохранения):

- очень часто – более 1/10;
- часто – от более 1/100 до менее 1/10;
- нечасто – от более 1/1000 до менее 1/100;
- редко – от более 1/10000 до менее 1/1000;

- очень редко – от менее 1/10000, включая отдельные сообщения.

Нарушения психики: часто – снижение либидо.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто – нарушение сексуальной функции; нечасто – нарушение эякуляции, уменьшение объема эякулята, увеличение грудных желез, болезненность в области грудных желез.

В рамках исследования MTOPS сравнивалось применения финастерида в дозе 5 мг в сутки ($n = 768$), доксазозина в дозе 4 мг в сутки или 8 мг в сутки ($n = 756$), комбинированной терапии финастеридом в дозе 5 мг в сутки и доксазозином в дозе 4 или 8 мг в сутки ($n = 786$), и плацебо ($n = 737$). Согласно результатам данного исследования профиль безопасности и переносимости комбинированной терапии в целом совпадал с профилем ее отдельных компонентов. Частота нарушений эякуляции у пациентов, получающих комбинированную терапию, была сопоставимой с суммой частоты возникновения данного нежелательного явления на фоне двух видов монотерапии.

Было проведено 7-летнее плацебо-контролируемое исследование PCPT, в котором участвовали 18 882 здоровых мужчин. Доступные для анализа данные пункционной биопсии предстательной железы были получены в отношении 9 060 субъектов, при этом рак предстательной железы был выявлен у 803 (18,4 %) мужчин, получавших финастерид в суточной дозе 5 мг, и у 1 147 (24,4 %) мужчин, получавших плацебо. Согласно результатам пункционной биопсии рак предстательной железы с балловым показателем 7-10 по шкале Глисона был диагностирован у 280 (6,4 %) мужчин из группы получавших финастерид в суточной дозе 5 мг, в то время как в группе плацебо рак с такой степенью дифференцировки был диагностирован у 237 (5,1 %) пациентов. Результаты дополнительного анализа свидетельствовали о том, что увеличение распространенности низкодифференцированного рака предстательной железы, наблюдавшееся в группе пациентов, получавших финастерид в суточной дозе 5 мг, может быть объяснено системной ошибкой при оценке результатов, связанной с влиянием терапии финастеридом в дозе 5 мг 1 раз в сутки на объем предстательной железы. Из общего числа случаев рака предстательной железы, диагностированных в данном исследовании, на момент постановки диагноза примерно 98 % случаев были отнесены к локализованному раку (клиническая стадия T1 или T2). Клиническая значимость данных об опухолевом процессе со степенью дифференцировки 7-10 баллов по шкале Глисона неизвестна.

Сведения, полученные на основании пострегистрационного опыта применения препарата

Частота нежелательных реакций неизвестна, так как на основании полученных данных

установить частоту и причинно-следственную связь с действием финастерида не всегда возможно, поскольку сообщения о данных реакциях поступали добровольно по популяции неизвестного размера.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, в том числе кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек (включая отек губ, лица и гортани).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны сердца: частота неизвестна – ощущение сердцебиения.

Нарушения психики: частота неизвестна – депрессия, снижение либидо, которое сохраняется после прекращения терапии.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна – сексуальная дисфункция (эректильная дисфункция и нарушения эякуляции), которая сохраняется после прекращения лечения, болезненность яичек, мужское бесплодие и/или снижение качества семенной жидкости. После отмены финастерида качество семенной жидкости приходило в норму или улучшалось.

Лабораторные показатели

При оценке результатов лабораторных исследований необходимо учитывать, что у пациентов, получающих лечение финастеридом, содержание простат-специфического антигена (ПСА) в плазме крови снижается. У большинства пациентов в течение первых месяцев терапии отмечается быстрое снижение показателя ПСА с его последующей стабилизацией. Исходное значение ПСА, устанавливаемое после проведения терапии финастеридом, составляет примерно половину соответствующего показателя, отмечавшегося до начала лечения. Таким образом, у пациентов, получающих лечение финастеридом в течение 6 месяцев или более, значение ПСА следует удваивать в сравнении с нормальными значениями мужчин, не получавших лечения.

Других различий в значениях стандартных лабораторных показателей между группами пациентов, получавших финастерид и плацебо, не наблюдалось.

Передозировка

Пациенты получали финастерид однократно в дозах до 400 мг, а при многократном введении препарата – в дозах до 80 мг в сутки в течение 3 месяцев, при этом нежелательных реакций не наблюдалось.

Передозировка финастерида не требует специального лечения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Клинически значимого взаимодействия с другими препаратами выявлено не было. Финастерид метаболизируется преимущественно с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450, не оказывая существенного влияния на функцию этой системы. Хотя риск влияния финастерид на фармакокинетику других препаратов оценивается как невысокий, существует вероятность того, что ингибиторы или индукторы изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 будут оказывать воздействие на плазменную концентрацию финастерид. Тем не менее, учитывая имеющиеся данные по безопасности, представляется маловероятным, что повышение концентрации финастерид в плазме крови, связанное с сопутствующим применением таких ингибиторов, будет иметь клиническое значение. Не было выявлено клинически значимых взаимодействий при комбинированном применении финастерид с пропранололом, дигоксином, глибенкламидом, варфарином, теофиллином и феназоном.

Особые указания

Указания общего характера

Во избежание обструктивных осложнений необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами с большим объемом остаточной мочи и/или значительно затрудненным мочеиспусканием. Следует учитывать возможность возникновения необходимости в хирургическом вмешательстве.

Влияние на показатель ПСА и диагностику рака предстательной железы

До настоящего времени не доказаны клинические преимущества применения финастерид у пациентов с раком предстательной железы. В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ДГПЖ и повышенной концентрацией ПСА в плазме крови проводился мониторинг содержания ПСА и результатов исследований биопсии предстательной железы. Было установлено, что применение финастерид, по-видимому, не изменяет частоту выявления рака предстательной железы и не влияет на частоту его возникновения у пациентов, принимавших финастерид или плацебо.

Перед началом лечения и периодически в процессе терапии финастеридом рекомендуется проводить ректальное исследование и применять другие методы диагностики рака предстательной железы. Определение ПСА в плазме крови также используется для выявления рака предстательной железы. В целом, исходная концентрация ПСА выше 10 нг/мл говорит о необходимости дальнейшего обследования пациента и проведения биопсии простаты. При определении концентрации ПСА в пределах 4 - 10 нг/мл необходимо обратиться к врачу с целью проведения дальнейшего обследования. У

мужчин с ДГПЖ нормальные значения ПСА не позволяют исключить рак предстательной железы, независимо от лечения финастеридом. Исходная концентрация ПСА ниже 4 нг/мл также не исключает рак предстательной железы.

Финастерид вызывает уменьшение концентрации сывороточного ПСА приблизительно на 50 % у пациентов с ДГПЖ, даже при наличии рака предстательной железы. Данный факт необходимо принимать во внимание при оценке показателя ПСА у пациентов с ДГПЖ, получающих лечение финастеридом, так как снижение концентрации ПСА в плазме крови не исключает наличия сопутствующего рака предстательной железы. Данное снижение ожидаемо при любом диапазоне значений концентрации ПСА, хотя оно может отличаться у конкретных пациентов. Анализ значений ПСА более чем у 3000 пациентов в 4-х летнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PLESS подтвердил, что у пациентов, принимавших финастерид в течение 6 месяцев или более, значения ПСА должны быть удвоены для их сопоставления с нормальными значениями данного показателя у пациентов, не получающих лечения препаратом. Эта коррекция сохраняет чувствительность и специфичность анализа ПСА и возможность выявления рака предстательной железы. Любое сохраняющееся увеличение концентрации ПСА у пациентов, получающих лечение финастеридом, требует тщательного обследования для выяснения причины, которая может заключаться также в несоблюдении режима приема препарата. Финастерид существенно не снижает процент свободного ПСА (отношение свободного ПСА к общему). Данный показатель остается постоянным даже под влиянием приема препарата. Если для диагностики рака предстательной железы используется процент свободного ПСА, коррекция значений данного показателя необязательна.

Рак молочной железы у мужчин

В ходе клинических исследований, а также в течение пострегистрационного периода у мужчин, принимающих финастерид, были отмечены случаи рака молочной железы. Врачи должны инструктировать своих пациентов о необходимости незамедлительно сообщать о любых изменениях ткани молочной железы, таких как появление уплотнений, боль, гинекомастия или выделения из сосков.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

О неблагоприятном влиянии препарата Пенестер® на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не сообщалось.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг. По 10 или 15 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Al. По 3 или 6 блистеров (10 таблеток) или по 2, 4 или 6 блистеров (по 15

таблеток) в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Санофи Россия»

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Производитель

Зентива к.с., Чешская Республика

У кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

Претензии по качеству препарата направлять по адресу

АО «Санофи Россия»

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Тел.: +7 (495) 721-14-00; Факс: +7 (495) 721-14-11.

Старший менеджер по регистрации

Айриян И.К.